Veränderungen an der Nebennierenrinde der Ratte nach Neonataler Kastration

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt

von

Gunhild Kreibig

Saarbrücken

1973

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

(Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM)

VERÄNDERUNGEN AN DER NEBENNIERENRINDE DER RATTE NACH NEONATALER KASTRATION

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt

von

Gunhild Kreibig

geb. am 26. 5. 1944 in Wien

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 11.V.73 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	2
Biometrische Auswertung	4
Ergebnisse:	
Entwicklung des Körpergewichts	5
Entwicklung des Nebennierengewichts	7
Entwicklung des relativen Nebennierengewichts	9
Histologie der männlichen Nebennierenrinde	11
Histologie der weiblichen Nebennierenrinde	19
Histometrie	29
Diskussion der Ergebnisse	35
1. Neonatale Kastration	35
2. Praepuberale Kastration	37
3. Postpuberale Kastration	42
Ergebnisse an weiteren Tierarten	49
Zusammenfassung	56
Tabellen	58
Literaturverzeichnis	39
Danksagung	78
Lebenslauf	79

EINLEITUNG

Der Untersuchung der Nebennieren-Entwicklung bei der normalen Ratte (DHOM et al. 1971) schließt sich in konsequenter Weise die Beobachtung an der postnatal kastrierten Ratte an.

Die Tatsache, daß die Geschlechtshormone ein unterschiedliches Körperwachstum bewirken, kann als bekannt vorausgesetzt werden. Ähnliches gilt auch für die Nebenniere. So hat die weibliche Ratte ein niedrigeres Körpergewicht, aber absolut und relativ schwerere Nebennieren als das Männchen (TANG 1941). Im Gegensatz dazu zeigt das Hamstermännchen ein geringeres Körpergewicht und größere Nebennieren als das gleichaltrige Weibchen (SWANSON 1967).

Auch mikroskopisch (DHOM et al. 1971) und ultrastrukturell (MÄUSLE 1971) lassen sich männliche und weibliche Rattennebennieren deutlich unterscheiden.

Es erhebt sich nun die Frage, wie sich dieser Geschlechtsunterschied nach der Entfernung der Gonaden verhält. Dieses Thema war bereits Gegenstand vieler Arbeiten; da jedoch der Kastrationszeitpunkt meist unterschiedlich spät liegt und die Beobachtungsdauer bei den einzelnen Autoren sehr stark differiert, ergeben

sich keine genauen Verlaufskurven, so daß es schwierig ist, die Arbeiten untereinander zu vergleichen.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit betrifft Wachstumsverlauf und histologische Veränderungen der Nebennierenrinde nach Gonadektomie in den ersten Lebenstagen.

Der Kastrationszeitpunkt wurde so früh gelegt, da der Hypothalamus der Ratte als Stimulator der gonadalen Aktivität erst im Laufe der ersten Lebenswoche ausreift. Unterbleibt während dieser Periode die Beeinflussung durch Androgene, so entwickeln Männchen, unabhängig von ihrem gonadalen Geschlecht, sekundär weibliche Geschlechtsmerkmale (SCHRIEFERS et al. 1972).

Material und Methoden

Als Versuchstiere verwendeten wir 240 (120 Männchen und 120 Weibchen) neugeborene Sprague-Dawley Ratten eigener Zucht (Stamm CD, süddeutsche Versuchstierfarm, H. Voss, Tuttlingen, Originalabstammung Charles River Farm, USA), die unter konventionellen Stallbedingungen gehalten wurden. Als Vergleichstiere diente das Normalkollektiv von 240 Ratten einer früheren Arbeit (DHOM et al. 1971).

Raumtemperatur 24° C, natürlicher Tag-Nacht-Rhythmus. Ernährt wurden die Tiere mit "Altromin-Standardfutter" und Leitungswasser nach Belieben. Am 28. Lebenstag wurden sie von der Mutter abgesetzt. Wöchentliche Gewichtsbestimmung.

Die Kastration erfolgte am 2. Lebenstag. Die Hoden bzw. Ovarien wurden durch Eingehen in den Leisten- bzw. Lendenbereich entfernt. Bei der späteren Autopsie waren Organreste makroskopisch nicht zu finden. - Während drei Monaten wurden pro Woche je zehn Männchen und Weibchen in Äthernarkose durch Entbluten getötet. Sofortige Bestimmung der Organgewichte. Fixation der rechten Nebenniere in 10 %-igem Formalin, der linken in BOUIN'scher Lösung. Paraffineinbettung bzw. Herstellung von Gefrierschnitten. Anfertigung von Serienschnitten bei einer Schnittdicke von 3 µ. Färbungen: HE, GOLDNER, PAS, H-Sudan von der rechten Nebenniere.

Bei je fünf Männchen und Weibchen pro Wochenzeitpunkt wurden mit dem Netzokular bei gleicher Vergrößerung die Parenchymzellkerne in je hundert Quadraten der äußeren Zona fasciculata ausgezählt bei etwa gleichbleibendem Abstand von der Organkapsel, so daß die Zählung immer in der gleichen Schicht des Organs erfolgte. Ausgewählt wurden alle voll getroffenen Parenchymzellkerne in den nach GOLDNER gefärbten Präparaten.

Die Untersuchung liefert mit der Zahl der Zellkerne pro willkürlicher Flächeneinheit ein relatives Maß für die Zellgröße.

Biometrische Auswertung:

Die Auswertung der Gewichtsparameter (Körpergewicht, Nebennierengewicht) erfolgte durch einen Mittelwertvergleich nach dem Vorzeichentest von DIXON & MOOD (1946; vgl. SACHS 1969). Für die statistische Analyse der Kernzahl pro willkürlicher Flächeneinheit als relativem Maß für die Zellgröße wurde das Verfahren der Covarianz-Analyse angewandt.[+)] - Es liefert nichtlineare Polynome, die den Mittelwerten über den Verlauf der Beobachtungszeit angepaßt sind. Das Verfahren wird im einzelnen in einer in Vorbereitung befindlichen Arbeit von v. SEEBACH et al. dargestellt. Die Wahl dieses Verfahrens führt über die Betrachtung der Mittelwert- und Streuungsverhältnisse hinaus zu einer besser zu verallgemeinernden Betrachtungsweise und liefert die Kurven der Abbildungen 4, 5, 6 und 7.

[+)] Herrn Prof. KOSSWIG gebührt der Dank für diese Berechnung.

ERGEBNISSE

Entwicklung des Körpergewichts

Bei den kastrierten Tieren beider Geschlechter steigt das Körpergewicht etwa bis zur vierten Woche in gleichem Maß an wie das von Normaltieren. Nach diesem Zeitpunkt setzt bei unbehandelten Tieren die geschlechtsunterschiedliche Gewichtsentwicklung ein.

Durch die Kastration kommt dieser Geschlechtsunterschied nicht zur Ausbildung, da die Weibchen stärker als ihre Kontrollen an Gewicht zunehmen, so daß über die gesamte Versuchszeit die Gewichtskurven kastrierter Weibchen und kastrierter Männchen parallel verlaufen. In der zwölften Lebenswoche liegen kastrierte Männchen und Weibchen im Gewichtsbereich normaler Männchen (s. Abb. 1).

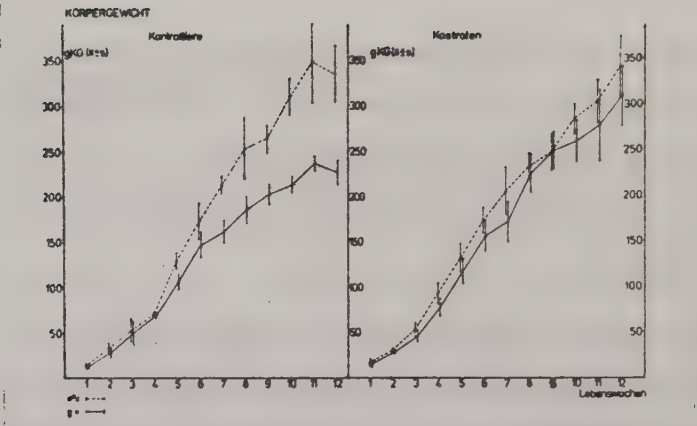

Abb. 1

Entwicklung des Körpergewichtes während der ersten zwölf Lebenswochen bei unbehandelten (linke Hälfte der Abbildung) und postnatal kastrierten Männchen und Weibchen.

Entwicklung des Nebennierengewichts

Nach Gonadektomie nimmt das mittlere Nebennierengewicht bei beiden Geschlechtern stärker zu als das der Normaltiere, der Unterschied ist bei beiden Geschlechtern signifikant. Das Nebennierengewicht kastrierter Männchen übertrifft sogar das normaler Weibchen.

Im Gegensatz zu dem Normalkollektiv, bei dem ab der fünften Woche ein sexualspezifischer Gewichtsunterschied besteht, gibt es zwischen kastrierten Männchen und Weibchen über den gesamten Versuchszeitraum keine prinzipiellen Differenzen. Mit zunehmendem Alter steigt aber die Streuung der Einzelwerte um die Mittelwertkurve weit deutlicher als im Rahmen der normalen Gewichtsentwicklung, bei der dieses Phänomen nur in geringem Maß auftritt (s. Abb. 2).

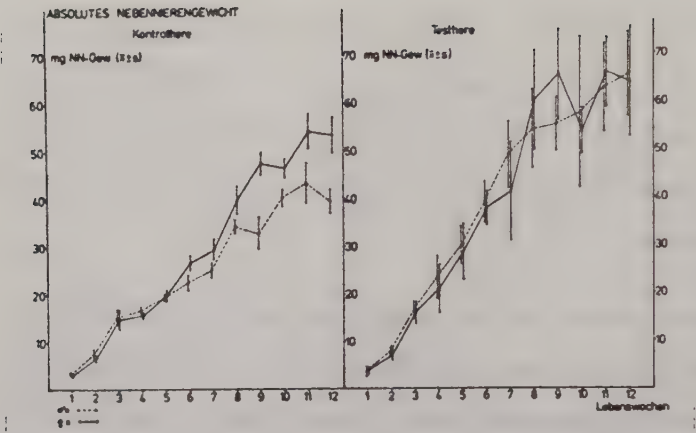

Abb. 2

Entwicklung des absoluten Nebennierengewichtes während der ersten zwölf Lebenswochen bei unbehandelten (linke Hälfte der Abbildung) und postnatal kastrierten Männchen und Weibchen.

Entwicklung des relativen Nebennierengewichts

Das Verhältnis Nebennieren- zu Körpergewicht liegt in den ersten beiden Lebenswochen bei normalen und kastrierten Tieren in gleicher Höhe. Seine Zunahme in der dritten Woche, die bei unbehandelten Tieren zu einem charakteristischen Gipfel führt, ist bei den Kastraten noch ausgeprägter, allerdings mit größerer Variation der Werte als bei entsprechenden normalen Tieren. Das relative Nebennierengewicht sinkt in der 4. und 5. Woche ab, verursacht durch eine raschere Zunahme des Körpergewichtes. Besonders gemildert ist dieser Kurvenabfall bei den kastrierten Männchen, bedingt durch ein, gegenüber unbehandelten Tieren verstärktes, Wachstum der Nebenniere. Die bei Kontrolltieren ab der 5. Lebenswoche bestehende sexualspezifische Gewichtsdifferenz kommt bei Kastraten nicht zur Ausbildung.

Abgesehen von möglicherweise zufallsbedingten Schwankungen ist etwa ab der 5. Woche ein konstantes Verhältnis zwischen Nebennieren- und Körpergewicht erreicht, vergleichbar den Gegebenheiten bei normalen Weibchen. Dabei liegt das relative Nebennierengewicht bei den Männchen deutlich höher als bei den entsprechenden Kontrollen (s. Abb. 3).

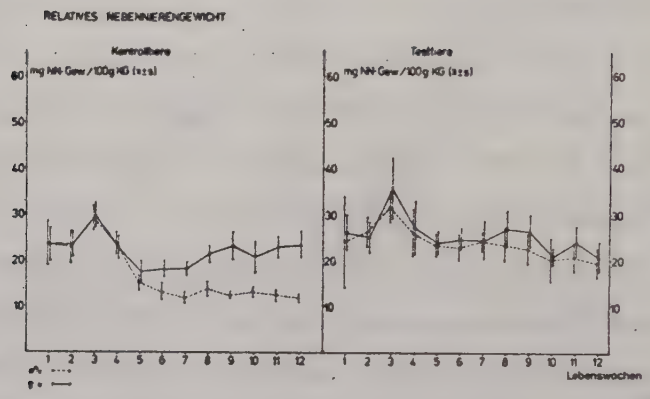

Abb. 3

Entwicklung des relativen Nebennierengewichtes während der ersten zwölf Lebenswochen bei unbehandelten (linke Hälfte der Abbildung) und postnatal kastrierten Männchen und Weibchen.

Männliche Ratten nach Frühkastration

1. Lebenswoche:

Unter einer wechselnd breiten, zellreichen Bindegewebskapsel sieht man eine deutlich erkennbare Glomerulosa, deren Zellen ein breites, helles Cytoplasma aufweisen. Die Schicht ist 3 bis 6 Zellagen breit, immer wieder kommen Mitosen vor. Die Grenze gegen die Fasciculata ist nicht ganz scharf. Getrennt von einer in den Lipoid-Darstellungen gut erkennbaren Intermediärschicht ohne Lipoidgehalt der Zellen enthalten Glomerulosa und Fasciculata reichlich Lipoide, der Lipoidgehalt der Fasciculata überwiegt dabei jenen der Glomerulosa. Die Fasciculatazellen haben ein meist dicht granuläres Cytoplasma. Eine Schichtung der Fasciculatazellen ist nicht erkennbar, sie bieten durchgehend über die ganze Breite der Schicht einen gleichartigen Aspekt. Ihr meist kompakt granuläres Cytoplasma mit etwas verwaschenen Zellgrenzen kann Lipoidvacuolen enthalten, die teilweise miteinander konfluieren. Eine sorgfältige fasciculäre Anordnung der Fasciculatazellen ist noch nicht nachweisbar. Nennenswerte Unterschiede zwischen den Einzeltieren der Gruppe bestehen nicht.

2. Lebenswoche:

Relativ zu der jetzt verbreiterten Fasciculata ist die Glomerulosa schmaler geworden. Sie ist absolut aber immer 4 bis 5 Zellagen breit, ihre Zellen weisen ein helles, blasses Cytoplasma auf. Die Fasciculatazellen sind durchgehend von einem einheitlichen Typ. Ihr Cytoplasma ist dicht granulär und jetzt fast ohne erkennbare Lipoidvacuolen. Die Organkapsel ist insgesamt schmaler geworden. Regelhafte Markballen mit einzelnen Ganglienzellen. Insgesamt erscheint der Lipoidgehalt der Glomerulosa sowie der Fasciculata im Vergleich zur vorhergehenden Altersgruppe etwas geringer, eine sudanophobe Zone ist nicht erkennbar. Histologisch ist hier wie in der vorhergehenden Altersgruppe die Intermediärzone nicht abgrenzbar. Zwischen den Markzellen einige lipoidspeichernde Makrophagen. Insgesamt bieten die Einzelbefunde innerhalb dieser Altersgruppe ein sehr homogenes Bild.

3. Lebenswoche:

Die Glomerulosa wechselnd gut gegen die Fasciculata abgrenzbar, sie erscheint dabei oft unscharf begrenzt. Ihre Zellen treten noch immer durch ein blasses, helles Cytoplasma hervor, insgesamt erscheint die Glomerulosa jetzt auf durchschnittlich 3 Zellagen verschmälert. Histologisch ist eine Intermediärzone kaum je

ausgebildet. Bei Lipoidfärbung hat sich der Lipoidgehalt der Glomerulosa wie der Fasciculata gegenüber der vorhergehenden Altersgruppe nicht geändert. Nur eine ganz schmale, bandförmige sudanophobe Zone ist nachweisbar, der Lipoidgehalt von Glomerulosa und allen Fasciculataschichten ist praktisch gleich. In der Fasciculata haben sich die Zellen besonders in den äußeren Anteilen jetzt zu regelhaft gebauten Säulen gestreckt. Ihr Cytoplasma erreicht jetzt etwa die gleiche Breite wie das der Glomerulosazellen. In den äußeren Anteilen kann es in herdförmigen Bezirken abschnittsartig hell und locker sein, im allgemeinen ist es aber kompakt dicht granuliert. Die Zellgrenzen sind nicht immer scharf erkennbar. Im Vergleich zur vorhergehenden Altersgruppe sieht man jetzt seltener Mitosen. Meist sind große Markballen mitgetroffen, gegen welche die inneren Fasciculataanteile gut abgegrenzt sind. Gegenüber der vorhergehenden Altersgruppe ist also nur ein diskreter Gestaltwandel, besonders in Form einer herdförmigen Cytoplasma-Auflockerung in der äußeren Fasciculata nachweisbar.

4. Lebenswoche:

Die Glomerulosa wird jetzt wieder deutlicher abgrenzbar, wenngleich nicht in allen Präparaten durchgehend gut. An ihren Zellen keine auffälligen Änderungen. Die auffälligste Befundänderung betrifft jetzt die Zellen der äußeren Fasciculata. Sie sind fast

durchgehend mit einem weiter verbreiterten, hellen und lockeren Cytoplasma ausgestattet, das die Zellgrenzen deutlich erkennbar werden läßt. Nur abschnittsweise findet man in der äußeren Fasciculata noch ein dicht granuliertes, kompaktes Cytoplasma, manchmal (IV/7) mit herdförmig gut erkennbaren, scharf begrenzten Lipoidvacuolen. In der Sudanfärbung ist ein im Vergleich zur vorhergehenden Altersgruppe etwa gleicher Lipoidgehalt nachweisbar, jedoch nur noch in der Fasciculata. Die Glomerulosa ist jetzt nahezu völlig frei von sudanophilen Lipoidsubstanzen. Eine Intermediärzone ist im allgemeinen nicht erkennbar. In der inneren Fasciculata haben die Zellen unverändert ein dicht granuläres, kompaktes Cytoplasma. Mitosen treten jetzt nur noch selten auf. Die Grenze zum Mark ist scharf gezogen.

5. Lebenswoche:

Alle Tiere dieser Altersgruppe zeigen ein praktisch gleichartiges Bild: Die Grenze zwischen Glomerulosa und Fasciculata ist nur unscharf erkennbar. Die Zellen der äußeren Fasciculata haben ein blasses, breites, locker spongiocytäres Cytoplasma. Die Zellgrenzen sind deutlich erkennbar. Das Bild entspricht also im wesentlichen demjenigen weiblicher Tiere. Die Glomerulosa ist wechselnd breit, manchmal hat man den Eindruck, als ob sich die Säulenstrukturen der Fasciculata bis unter die äußersten

2 - 3 Zellagen der Glomerulosa vorschieben. In der inneren Fasciculata behalten die Zellen ihr dicht granuläres, kompaktes Cytoplasma. Die Grenze zum Nebennierenmark ist scharf. Eine Intermediärzone ist in den Paraffin-Präparaten nicht erkennbar. Bei Sudanfärbung zeigt sich ein diffuser Lipoidgehalt, besonders in der äußeren Fasciculata, insgesamt ist er aber schwächer als in früheren Altersgruppen. Die Glomerulosa ist oft frei von sudanophilen Lipoidsubstanzen. Nur selten kann man hier und da noch Mitosen nachweisen.

6. Lebenswoche:

Unverändert stellenweise sehr schmale Glomerulosa von nur etwa 2 bis 3 Zellagen Breite. Die cytologischen Verhältnisse in der Fasciculata haben sich nicht verändert. Die äußeren Fasciculataanteile, stellenweise bis zu zwei Drittel der Gesamtbreite dieser Schicht, zeigen Zellen mit hellem, spongiocytärem Cytoplasma, wie das in dieser Ausprägung normalen Weibchen entspricht. Nur in der inneren Fasciculata haben die Zellen ein kompaktes, dichtes Cytoplasma ohne abgrenzbare Lipoidvacuolen. Disseminiert sieht man jetzt manchmal einzelne untergehende Rindenzellen. Noch immer kommen einzelne Mitosen vor. Die Säulenstruktur der Fasciculata ist bei manchen Tieren stellenweise jetzt etwas unregelmäßig und verworfen.

7. Lebenswoche:

Die Glomerulosa etwas unterschiedlich breit und wechselnd scharf abgrenzbar. Eine Intermediärzone ist im allgemeinen nicht entwickelt. Sudanophile Lipoidsubstanzen sind nur recht schwach in der Fasciculata nachweisbar, betont in der äußeren. Das Cytoplasma der Fasciculatazellen scheint an Breite weiter zugenommen zu haben. Es ist jetzt nicht mehr durchgehend spongiocytär, sondern kann blaß kompakt sein, aber ohne abgrenzbare Lipoidvacuolen. Dabei sind die Zellgrenzen im allgemeinen aber gut erkennbar. Die innere Fasciculata kann jetzt teilweise von breiten Kapillarräumen tunnelliert sein. Einzelne Mitosen sind noch immer nachweisbar.

8. Lebenswoche:

An der Glomerulosa ist der Befund unverändert. Auch die Fasciculatazellen bieten keinen tiefgreifenden neuen Befund. In einzelnen Gruppen von ihnen treten im Cytoplasma jetzt kleine, teilweise gut abgrenzbare Lipoidvacuolen auf. Im allgemeinen haben die Fasciculatazellen jedoch ein meist lockeres kompaktes oder angedeutet spongiocytäres Cytoplasma. Selten kommt eine Mitose vor. Mäßig reichlich sudanophile Lipoidsubstanzen sind in der äußeren Fasciculata und bei manchen Tieren auch in der Glomerulosa nachweisbar. Bei manchen Tieren sind die Säulenformationen

der Fasciculata herdförmig wieder etwas unregelmäßiger. Schmale Markzüge, in denen selten auch einmal eine Mitose auftritt, können sich bis nahe an die Organkapsel erstrecken. Das Mark ist im übrigen in großen Ballen angeordnet und von breiten Kapillarräumen durchzogen.

9. Lebenswoche:

Keine tiefgreifende Befundveränderung. Häufiger kann man jetzt hyaline Einzelzell-Nekrosen nachweisen, betont in der inneren Fasciculata. Die Fasciculatazellen haben jetzt überwiegend ein locker spongiocytäres oder etwas kompakteres Cytoplasma ohne abgrenzbare Lipoidvacuolen. Das Kernbild variiert nur gering. Eine Intermediärzone ist wieder nicht abgrenzbar. Der färberische Nachweis sudanophiler Lipoide wechselt stark.

10. Lebenswoche:

Das Bild hat sich nicht nennenswert geändert. Im locker spongiocytären Cytoplasma der Fasciculatazellen können in kleinen Zellgruppen wieder deutlich abgrenzbare Vacuolen auftreten, meist sind Lipoidvacuolen aber nicht erkennbar. Auch in Gruppen, in denen das Cytoplasma einmal etwas dichter, kompakter erscheint, sind die Zellgrenzen überall scharf erkennbar. Herdförmig

wieder Unregelmäßigkeiten im Aufbau der Säulenstrukturen. Herde sogenannter dunkler Rindenzellen kommen jetzt vor. Selten sieht man wieder eine Mitose. Einzelzell-Nekrosen sind häufiger nachweisbar, besonders wieder in der inneren Fasciculata, die stellenweise sehr ausgedehnt durch ein Kapillarnetz tunnelliert ist.

11. und 12. Lebenswoche:

Das Bild ändert sich jetzt nicht. Auch in der 12. Lebenswoche kann man vereinzelt noch eine Mitose finden. Die Tiere der Altersgruppen zeigen jetzt alle ein im wesentlichen gleichartiges Bild. Der Nachweis sudanophiler Lipoidsubstanzen wechselt stark, ist aber am regelmäßigsten noch in der äußeren Fasciculata nachweisbar in Form kleinster Tröpfchen im Cytoplasma der Zellen.

Insgesamt entwickelt sich also ab der 4. Lebenswoche bei frühkastrierten Männchen das locker spongiocytäre Zellbild der äußeren Fasciculata, wie es normale Weibchen aufweisen. Zusätzlich reichen die Fasciculatasäulen von der 5. Lebenswoche ab stellenweise nach Art der sog. progressiven Transformation bis weit in den ursprünglichen Bereich der Glomerulosa hinein, die stellenweise nur noch 1 bis 2 Zellagen breit gut erkennbar ist. Das wird besonders deutlich in den PAS-Präparaten, in denen das blasse Cytoplasma der Glomerulosazellen nicht so auffällig ist.

Weibliche Rattennebennieren nach Frühkastration

1. Lebenswoche:

Zellreiche schmale Kapsel, die unscharf von der Glomerulosa abgrenzbar ist. Helle Glomerulosazellen mit zahlreichen Mitosen, etwa 4 bis 5 Zellagen breit. Unscharfe Abgrenzung gegenüber der Fasciculata, deren Zellkerne etwas weiter auseinandergerückt sind. Das Cytoplasma fein-wabig bis fein-granulär, in den tieferen Rindenschichten etwas kompakter. Ganz unscharfe Abgrenzung der Rinde von der zentralen Markportio. Einzelne Ganglienzellen im Mark. Feiner Lipoidgehalt in der Glomerulosa, ebenso in ganzer Breite in der übrigen Rinde, dazwischen ein auffallend breiter Streifen einer sudanophoben Zone (K 1/5). Deutlichere Abgrenzung der Glomerulosa von der zellreichen Kapsel. Die Glomerulosa ist schmal und aus hellen Zellen aufgebaut. Zahlreiche Kernteilungsfiguren. Die Abgrenzung gegenüber der Fasciculata ist deutlich, die Fasciculatazellen sind weitgehend kompakt und enthalten nur feine Vacuolen (K 1/4). Die Fasciculata bietet einen einheitlichen Aspekt bis an die Rinden-Markgrenze, die deutlich hervor tritt, ein Reticulariszelltyp ist nicht abgrenzbar. Reichliche Mitosen auch in der äußeren Fasciculata. Entsprechend dem Cytoplasmaverhalten ist hier der Lipoidbestand stark reduziert, lediglich in

der Glomerulosa und z. T. in der äußeren Fasciculata sind spärliche feine Fett-Tröpfchen nachweisbar.

2. Lebenswoche:

Innerhalb dieser Gruppe sind die Verhältnisse weitgehend identisch, der Grad der Vacuolisierung in der äußeren Fasciculata schwankt geringfügig, es überwiegen kompakte Elemente. An der Grenze zum Mark gibt es noch einen schmalen Saum fetthaltiger Elemente und stark verfettete Elemente können auch zwischen den Markzellen liegen.

3. Lebenswoche:

Die Nebenniere ist deutlich größer geworden, der Gesamtaspekt hat sich aber nicht wesentlich verändert. Die Glomerulosa ist schmal und kleinzellig, die Zellen haben ein fein-körniges helles Cytoplasma und es sind zahlreiche Kernteilungsfiguren vorhanden. Die Fasciculata ist im wesentlichen kompakt gebaut. Nur die äußeren Zellagen der Fasciculata enthalten unterschiedlich reichliche Vacuolen, die Kerne liegen dabei ziemlich dicht. Die Kernkörperchen treten sehr markant hervor, die Kerngrößen sind variabel. In der mittleren und tiefen Rindenschicht liegen die

Kerne etwas weiter auseinander, hier ist ein ziemlich kompaktes, granuläres Cytoplasma zu beobachten. Die Abgrenzung vom Mark ist deutlich, unterschiedlich weite Sinusoide sind in der Randpartie zwischen Rinde und Mark zu sehen, die sich weit in die Marksinus öffnen. Die Kapsel der Nebenniere ist jetzt faserreicher und zellärmer. Im Sudanpräparat sieht man eine breite sudanophobe Zone, die äußere Fasciculatahälfte ist feintropfig und sehr spärlich mit Lipoiden beladen, die innere Rindenhälfte ist lipoidfrei (K III/5). In Präparat III/6 ist der Lipoidgehalt noch spärlicher, er beschränkt sich auf die Glomerulosa und nur herdförmig sieht man in der äußeren Fasciculata feine Lipoidtropfen.
Auch in der 3. Lebenswoche differieren die Befunde innerhalb der Gruppe nur ganz gering, in erster Linie im Grade der Vacuolisierung der äußeren Fasciculatalagen.

4. Lebenswoche:

Jetzt ist ein deutlicher Wandel im histologischen Nebennierenbild eingetreten. Die Glomerulosa besteht nach wie vor aus wenigen Lagen kleiner heller Zellelemente, unter denen - inkonstant - dichtgelegene Kerne mit nur schmalem Cytoplasma - der sudanophoben Zone entsprechend - liegen können. Die Fasciculata ist dagegen durch eine Zunahme des Cytoplasmas mit deutlich hervortretenden Zellgrenzen ausgezeichnet. Die Kerne liegen jetzt

weiter auseinander, im hellen Cytoplasma sind keine umschriebenen Vacuolen abgrenzbar, dem weiblichen Zelltyp entsprechend. Die Kerne sind von unterschiedlicher Größe. Kernteilungsfiguren sind seltener geworden. Der spongiocytäre Zelltyp der Fasciculata reicht jetzt über die Hälfte der Rindenbreite. Die inneren Schichten bestehen aus kompakt-granulären Elementen. Das Sudanpräparat entspricht dem oben beschriebenen Bild. Der Lipoidgehalt der Fasciculata ist kräftig und reicht bis über die Mitte der Rindenbreite hinaus. Die sudanophobe Zone ist durchlaufend nachweisbar. Auch in dieser Gruppe kommen keine eindeutigen Differenzen im Nebennierenbefund zur Darstellung.

5. Lebenswoche:

Keine wesentliche Änderung im histologischen Nebennierenbefund. Die Glomerulosa ist deutlich abgrenzbar und besteht aus 4 bis 5 Lagen heller, etwas kleinerer Zellelemente. Die sudanophobe Zone ist im Paraffinpräparat nur unscharf in Form kleiner, z. T. ovalkerniger Elemente abgrenzbar. Die Fasciculata entspricht dem weiblichen Zelltyp in der äußeren Hälfte und besteht aus spongiocytären hellen Elementen ohne abgrenzbare Vacuolen. Die Kerne liegen locker, eine ausgesprochene Variation in der Kerngröße fällt jetzt nicht auf. Die innere Rindenhälfte besteht aus überwiegend kompakten Elementen, doch reichen spongiocytär aufge-

lockerte Zellelemente über die äußere Rindenhälfte hinaus. Mitosen sind nur noch spärlich gebildet. Das Sudanbild entspricht diesem Befund, etwa 2/3 der Rinde sind kräftig lipoidhaltig, die sudanophobe Zone tritt deutlich hervor.
Auch in dieser Gruppe sind keine eindeutigen Differenzen im Nebennierenbefund zu erkennen.

6. Lebenswoche:

Der Befund hat wieder eine gewisse Wandlung erfahren. Unter der Kapsel liegt eine sehr kleinzellige Glomerulosa, deren Kerne dicht beisammen liegen. Das Cytoplasma ist spärlich entfaltet und fein-granulär, zwischen Glomerulosa und Fasciculata sind nur unregelmäßig kleine Zellgruppen mit dichtgelagerten Kernen nachweisbar, der sudanophoben Zone entsprechend. In der äußeren Fasciculata ist das Cytoplasma fein-granulär und teilweise auch kompakt, dazwischen können sehr feine Vacuolen distinkt abgrenzbar sein, häufig treten diese feinen Vacuolen zu Gruppen zusammen. Das sehr helle spongiocytäre Cytoplasma, wie es in der vorhergegangenen Gruppe beschrieben wurde, tritt hier kaum in Erscheinung. Der Übergang in die innere Rindenhälfte ist dadurch auch kaum markiert, ganz allmählich verlieren sich die feinen Vacuolen und machen kompakten Elementen Platz. Man sieht jetzt einzelne gröbere Vacuolen in den inneren Rindenschichten. Im Sudanpäparat

ist der Lipoidgehalt der Fasciculata reduziert, entsprechend der größeren Zahl kompakter Elemente.
Die Befunde sind in dieser Gruppe stärker variabel, was den Bau der Fasciculata betrifft. So sieht man im Präparat VI/8 einen ausgeprägt spongiocytären Typ, der weit über die Rindenmitte reicht. Dieser Typ kommt dadurch zustande, daß dicht gedrängt feinste Tröpfchen zu größeren Arealen zusammengeflossen sind. Einen ähnlich hellen spongiocytären Zelltyp sieht man auch in Präparat VI/10.

7. Lebenswoche:

Die Glomerulosa hat ihren Typ behalten. Zwischen Glomerulosa und Fasciculata kann man wieder kleine Zellgruppen sehen, deren Kerne dicht beisammen liegen, wobei die ovalen Kerne parallel zur Oberfläche liegen (sudanophobe Zone). Die angrenzende Fasciculata zeigt einen fein-vacuolären Typ, zwischen den kleinen Vacuolen ist das Cytoplasma granulär-kompakt, wobei die Zahl der kleinen Vacuolen stark variiert. Die Kerne liegen in der oberen Fasciculata weit auseinander. Die Nucleolen treten deutlich hervor. Die Kerngrößen variieren nur wenig. Die feinen Vacuolen werden in der mittleren und inneren Rindenhälfte größer, hier treten sie dann aus dem kompakt-granulären Cytoplasma markant heraus. Entsprechend ist jetzt auch der Lipoidgehalt im Sudanpräparat.

Die sudanophobe Zone ist schmal, aber durchweg erkennbar. Die ganze Rindenbreite ist jetzt von Lipoidtröpfchen eingenommen, wobei sie in der äußeren Rindenhälfte dichter liegen als in der inneren Hälfte.

Wieder gibt es hier Unterschiede in der Zahl der feinen Vacuolen. So sieht man im Präparat VIII/5 überwiegend kompakte Zellelemente, in deren Cytoplasma nur spärliche und feine Vacuolen liegen. Entsprechend ist der Lipoidgehalt hier deutlich reduziert.

8. Lebenswoche:

An der Glomerulosa hat sich kein neuer Befund eingestellt. Die Fasciculata besteht überwiegend aus fein-granulären, ziemlich kompakten Elementen mit nur feinen Lipoidtröpfchen. Sie können manchmal auch etwas gröber sein, wobei die Zahl großer, scharf markierter Vacuolen in der mittleren und inneren Rinde größer wird. Das Kernmuster ist in der Fasciculata wenig variabel, die Nucleolen treten deutlich hervor. Im Sudanpräparat sieht man unter der sudanophoben Zone - die Glomerulosa ist kräftig lipoidhaltig, wenn auch nicht überall gleichmäßig - feinere und gröbere Lipoidtröpfchen in der äußeren Fasciculatahälfte. In der inneren Hälfte sind sie spärlicher, entsprechend dem größeren Gehalt kompakter Elemente.

In dieser Gruppe entsprechen alle Tiere dem oben beschriebenen Typus. Je mehr distinkt abgrenzbare Vacuolen schon in der äußeren Fasciculata im granulären Cytoplasma abgrenzbar sind, um so mehr wird der weibliche Zelltypus verwischt.

9. Lebenswoche:

Im Prinzip ist das Bild gleich geblieben. Die Glomerulosa ist deutlich abgrenzbar, die angrenzende Fasciculata besteht aus großen, kompakt-granulären Zellelementen mit feinen Vacuolen, die meist in Gruppen liegen. Dieser Zelltypus ist breit durch die Rinde hindurch zu verfolgen, die Zahl der feinen Vacuolen nimmt in den inneren Rindenschichten etwas ab. Ein grundsätzlicher Wandel des Zelltyps tritt aber nicht ein. Die Zellgrenzen sind jedoch in der äußeren Rindenhälfte wesentlich deutlicher markiert. Innerhalb dieser Gruppe verhalten sich die Tiere gleichartig. Es überwiegt durchweg der kompakt-granuläre Zelltyp in der Fasciculata, nur spärlich von feinen Vacuolen durchsetzt.

10. Lebenswoche:

Die Glomerulosa bleibt deutlich abgrenzbar. Auch der Befund in der Fasciculata entspricht dem oben beschriebenen, man sieht im wesentlichen kompakt-granuläre Zellelemente, mit feinen,

manchmal zu Gruppen zusammengelagerten Vacuolen. Manchmal sind auch größere Vacuolen distinkt abgrenzbar im Cytoplasma der äußeren Fasciculata zu sehen. Der Zelltyp verändert sich prinzipiell in den mittleren und tieferen Rindenschichten nicht. Im Sudanpräparat treten Fett-Tröpfchen in der ganzen Rinde auf, jedoch sind diese unregelmäßig verteilt.
Auch in dieser Gruppe verhalten sich die Tiere einheitlich.

11. Lebenswoche:

Gleiches Bild wie oben beschrieben. Im kompakt-granulären Cytoplasma der äußeren Fasciculata vielfach feinere und gröbere distinkt abgrenzbare Vacuolen. Vergleicht man damit das Kastrationspräparat des männlichen Tieres, so ergibt sich ein ganz gleichartiger Befund (10./11. Lebenswoche).
Auch hier verhalten sich die Tiere der gleichen Gruppe identisch.

12. Lebenswoche:

Die Glomerulosa ist breit und lipoidreich. Die angrenzende Fasciculata besteht aus großen, granulären Zellelementen, die jetzt oft besonders groß und distinkt abgrenzbare Vacuolen bilden, die in Gruppen zusammen liegen.
Auch in dieser Gruppe gibt es nur geringfügige Varianten in der Größe und Zahl der Vacuolen in der äußeren Fasciculata.

Insgesamt entwickelt sich also ab der 4. Lebenswoche bei neonatal kastrierten Weibchen zunächst das locker spongiocytäre Zellbild der äußeren Fasciculata, wie es auch normale Weibchen aufweisen. Ab der 6. Lebenswoche kommt es aber zu einer stärkeren Variabilität des Zellbildes der äußeren Fasciculata. Zellgruppen mit einem mehr kompakten, gleichzeitig sehr breiten Cytoplasma treten auf. Dabei bleiben die Zellgrenzen gut erkennbar, obwohl in manchen Zellen scharf begrenzte Vacuolen vorkommen können. Zumindest herdförmig kann sich in der äußeren Fasciculata dadurch das typische Zellbild normaler Weibchen verwischen.

Kernhäufigkeiten

Die Kernzahl innerhalb einer willkürlich gewählten Flächeneinheit stellt ein relatives Maß für die Zellgröße dar. Dieser Parameter hat sich nach den Ergebnissen von DHOM et al. (1971) als abhängig von der funktionellen und strukturellen Reifung der Nebennierenrinden-Zellen in der äußeren Fasciculata erwiesen. Die folgenden Kurven (Abb. 4 - 7) zeigen den Vergleich der relativen Zellgrößen bei normalen und kastrierten Tieren in der äußeren Fasciculata, ausgedrückt in Anzahlen der Kerne pro willkürlicher Flächeneinheit. Die Vergleichsdaten für normale Tiere entstammen der Serie von DHOM et al. (1971). Für je 5 Tiere eines Wochenzeitpunktes sind den Gruppenmitteln über die gesamte Versuchszeit Polynome IV. Grades angepaßt worden, die mit der Methode der nicht linearen Covarianz-Analyse über die Kurven für ihre Differenzen verglichen wurden.

Die Abb. 4 zeigt die mathematisch verallgemeinerte Form der Wachstumskurven für die Zellgröße der Abb. 8 bei DHOM et al. (1971). Ab der 4. Lebenswoche entwickelt sich eine deutliche Geschlechtsdifferenz zwischen normalen Weibchen und normalen Männchen, so daß die normalen Weibchen von diesem Zeitpunkt ab durchgehend eine geringe Kernzahl pro Gesichtsfeld enthalten.

Die maximale Differenz ist zwischen der 6. und 7. Woche ausgebildet. Die Abb. 7 zeigt die Verhältnisse nach Kastration. Sehr viel später, nämlich erst zwischen der 5. und 6. Lebenswoche, entwickelt sich eine Geschlechtsdifferenz in der Größe der Zellen der äußeren Fasciculata zwischen kastrierten Männchen und kastrierten Weibchen, die insgesamt viel geringer ausfällt als unter normalen Verhältnissen. Besonders für kastrierte Männchen liegen dabei auch die absolut gezählten Kernzahlen pro willkürlicher Flächeneinheit unter jenen für normale Männchen, eine gegenüber diesen signifikante Zellvergrößerung anzeigend. Die Abb. 5 und 6 zeigen nun den direkten Vergleich zwischen kastrierten Tieren innerhalb der Geschlechter. Gegenüber normalen Weibchen haben die kastrierten Tiere von der 3. Lebenswoche ab größere Zellen, nach der 8. Lebenswoche gleicht sich die Zellgröße jedoch den normalen Verhältnissen wieder an, weil zu diesem Zeitpunkt normale Weibchen - insgesamt also langsamer - die gleiche Zellgröße erreichen. Bei den Männchen dagegen liegen die Kernzahlen der kastrierten Tiere von der 3. Lebenswoche ab ständig unter den Zahlen der normalen Männchen in der äußeren Fasciculata. Hier sind also die Fasciculatazellen von der 3. Lebenswoche ab durchgehend größer als unter physiologischen Verhältnissen.

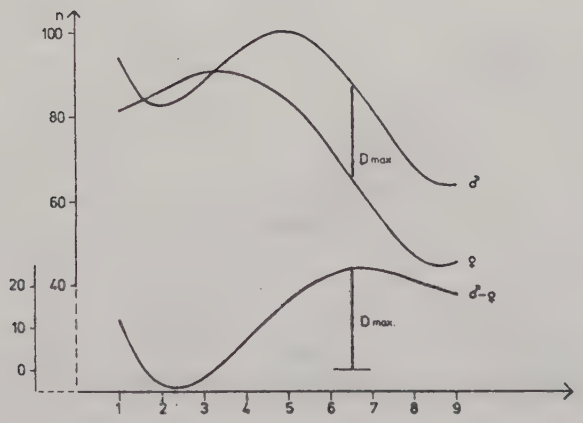

Abb. 4

Zellzahl pro willkürlich gewählte Flächeneinheit (Ordinate) während der ersten neun Lebenswochen (Abszisse) zwischen normalen Männchen und normalen Weibchen (offene Kreise). Die unterste Kurve stellt die Differenz dar, desgleichen bei den Abbildungen 5, 6 und 7.

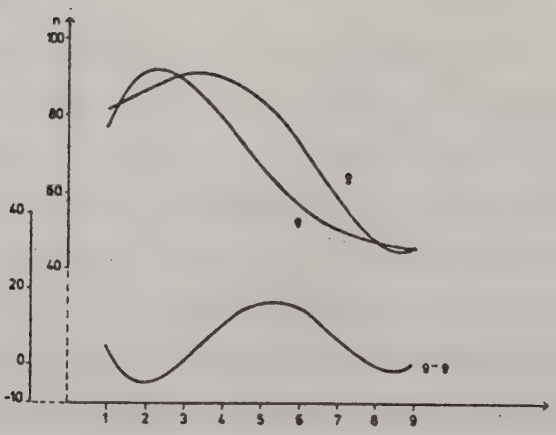

Abb. 5

Zellzahl pro willkürlich gewählte Flächeneinheit (Ordinate) während der ersten neun Lebenswochen (Abszisse) zwischen normalen (offene Kreise) und postnatal kastrierten Weibchen (gefüllte Kreise).

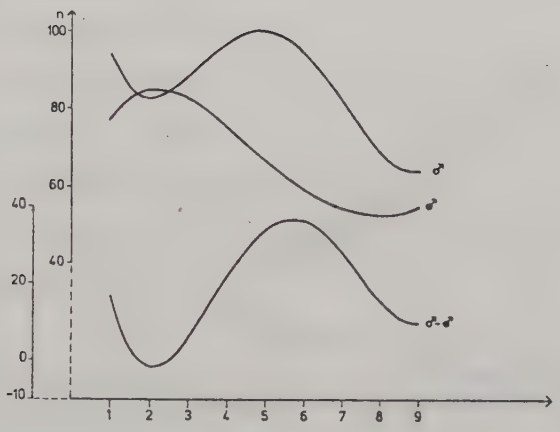

Abb. 6

Zellzahl pro willkürlich gewählte Flächeneinheit (Ordinate) während der ersten neun Lebenswochen (Abszisse) zwischen normalen (offene Kreise) und postnatal kastrierten Männchen (gefüllte Kreise).

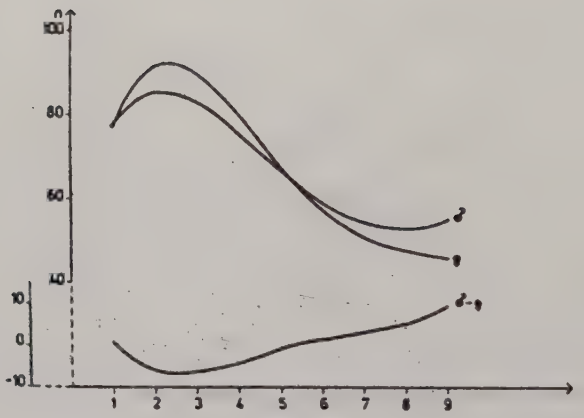

Abb. 7

Zellzahl pro willkürlich gewählte Flächeneinheit (Ordinate) während der ersten neun Lebenswochen (Abszisse) zwischen postnatal kastrierten Männchen und Weibchen (gefüllte Kreise).

Diskussion der Ergebnisse:

Unsere Befunde zeigen, daß nach neonataler Kastration das Körper- und Nebennierenwachstum beeinflußt und der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde aufgehoben wird. Die differierenden Angaben in der Literatur sind in erster Linie durch den unterschiedlichen Zeitpunkt der Kastration bedingt. Wir betrachten im folgenden daher die Ergebnisse früherer Untersucher unter diesem Gesichtspunkt.

1. Neonatale Kastration (1. - 7. Lebenstag)

TANG (1941) kastriert Ratten am Tag der Geburt, im Alter von zwei Wochen und von 45 Tagen. Bei Männchen und Weibchen kommt es zur Aufhebung der geschlechtsdifferenten Gewichtsentwicklung des Körpers und der Nebennieren (Beobachtungsdauer: 14 - 17 Wochen). Eine völlige Aufhebung der sexualspezifischen Körper- und Nebennierengewichtsentwicklung kann er nicht registrieren, jedoch werden die jeweiligen Gewichtsunterschiede geringer:

Bei den Männchen ist das Körpergewicht mit 8,7 % gegenüber Kontrollen signifikant erniedrigt - im Gegensatz zu unseren Ergebnissen - jedoch bleiben die Männchen schwerer als die kastrierten Weibchen. - Die Ergebnisse an den neonatal kastrierten Ratten unterscheiden sich nach Ansicht des Autors nicht deutlich

von denen der übrigen Gruppe. - Wie bei uns nehmen die Weibchen etwa 12 % mehr an Körpergewicht zu als die Kontrollen. Der Unterschied ist signifikant.

Das Nebennierengewicht ist bei den Weibchen - im Gegensatz zu unseren Resultaten - um 10 % geringer, erfährt indes eine Zunahme bei den Männchen um 16 %, beide Werte sind signifikant. In der postpuberal kastrierten Gruppe liegen diese Werte noch höher.

Eine histologische Beurteilung der veränderten Nebennieren wurde nicht vorgenommen.

HOUSSAY et al. (1951, 1953 a, 1953 b, 1954, 1955) kastrieren nach der Geburt, vor und nach der Pubertät und untersuchen die mikroskopischen Veränderungen (CARDEZA 1954) der Nebennieren, jedoch geben sie keine Unterschiede an nach Gonadektomie zu den einzelnen Zeitpunkten. Weiterhin sehen sie keine Differenzen in den histologischen Veränderungen bei den Männchen und Weibchen.

Ihre Befunde beschreiben sie folgendermaßen: Nach 1 - 2 Monaten entsteht in der Zona glomerulosa subkapsulär eine herdförmige Hyperplasie, bestehend aus Zellen von geringerer Größe als die der Zona glomerulosa, mit wenig fein granulärem, zart eosinophilem Cytoplasma und einem Kern mit wenig Chromatin und einer gut sichtbaren Membran. - Nach 2 - 4 Monaten entwickelt sich in Glomerulosa und äußerer Fasciculata eine knotige, kegelförmige Hyperplasie, aufgebaut aus Typ-A-Zellen: wenig, gering eosinophiles Cytoplasma, länglich-ovaler Kern mit Chromatin in peripheren Klümpchen und einem zentralen Nucleolus.

Nach 8 - 10 Monaten entstehen Adenome, die z. T. makroskopisch sichtbar werden, sexualhormonaktiv (meist Östrogen) werden und in 1 % der Fälle maligne entarten. Diese Adenome bestehen in unterschiedlichem Zahlenverhältnis aus drei verschiedenen Zellarten: dem bereits oben beschriebenen Typ A, Typ B und Typ C. Typ-B-Zellen sind größer als die vom Typ A, aber gut von den Zellen der Zona fasciculata abzugrenzen, kugelförmig oder polygonal; sie haben ein granuläres oder vacuoläres Cytoplasma, der Zellkern enthält reichlich Chromatin in kleinen Körnchen und einen exzentrischen Nucleolus. - Typ-C-Zellen sind wiederum größer als die B-Zellen, von spongiocytärem Aussehen durch zahlreiche Lipoidvacuolen gekennzeichnet.

Diese Befunde sind nach Ansicht der Autoren mit denjenigen von WOOLLEY et al. zu vergleichen. - Die hormonproduzierenden Tumoren bestehen hauptsächlich aus diesen C-Zellen. Postpuberal kastrierte Weibchen bilden häufiger Nebennierenrinden-Tumoren als die vergleichbaren Männchen; postnatal kastrierte Tiere zeigen in einem geringeren Prozentsatz der Fälle Tumoren als die später kastrierten Tiere.

2. Praepuberale Kastration (8. - 40. Lebenstag)

Auch nach praepuberaler Kastration unterbleibt beim Körperwachstum die Ausbildung eines geschlechtsspezifischen Gewichtsunterschiedes (GRUNT 1964).

Das kastrierte Weibchen wird, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, schwerer als das unbehandelte Vergleichstier

(STOTSENBURG 1913, HATAI 1915, MOORE 1919, SLONAKER 1930, FREUDENBERGER & BILLETER 1935, HOLT et al. 1936, FREUDENBERGER & HOWARD 1937, FREUDENBERGER & HASHIMOTO 1937, BILLETER 1937, BLUMENFELD 1939, TANG 1941, KITAY 1963, GRUNT 1964).

Dagegen scheint die Gewichtsentwicklung bei den Männchen uneinheitlich: ein gegenüber einem Normalkollektiv geringeres Gewichtswachstum sehen: van WAGENEM 1927, 1928, KORENCHEVSKY 1930, RUBINSTEIN et al. 1939, TANG 1941, KITAY 1963, GRUNT 1964, während eine verstärkte Gewichtszunahme HATAI 1915 und SLONAKER 1930 beschreiben. Manche Autoren können, wie wir, keine Gewichtsveränderungen registrieren (STOTSENBURG 1909, MOORE 1919, HOLT et al. 1936).

Das vermehrte Gewichtswachstum der Weibchen führt praktisch zur Gewichtsangleichung bei den kastrierten Tieren. - GRUNT (1964) findet jedoch nach Kastration und einer Beobachtungszeit von sechs Monaten die Männchen leichter und die Weibchen bedeutend schwerer als ihre jeweiligen unbehandelten Geschlechtsgenossen. - Werden zusätzlich die Nebennieren entfernt, so bleiben die Männchen noch stärker an Größe und Gewicht zurück, während das weibliche Tier sein Gewicht gegenüber Kontrolltieren nicht verändert.

Das Nebennierenwachstum erfährt nach praepuberaler Gonadektomie Veränderungen, die sich im wesentlichen erst zu dem Zeitpunkt ausbilden, zu dem bei normalen Tieren die Pubertät eintritt; eine Untersuchung bereits vor der Pubertät (Beobachtungszeitraum: 7 Tage) ergibt keine Beeinflussung (ANDERSEN & KENNEDY 1933).

Nach unseren Untersuchungen kommt es nach neonataler Kastration (s. Abb. 2) bei beiden Geschlechtern zu einer deutlichen Zunahme des Nebennierengewichtes; entsprechende Ergebnisse haben nach praepuberaler Kastration bei Männchen: (HATAI 1915, KORENCHEVSKY 1930, ANDERSEN & KENNEDY 1933, HALL & KORENCHEVSKY 1937, 1938, HALL 1940, GOMPERTZ & MANDL 1958, KITAY 1963).

Im Einzelnen finden GOMPERTZ & MANDL (1958): Nach praepuberaler Kastration und praepuberaler Autopsie keine Nebennierengewichtsveränderungen (s. o. ANDERSEN & KENNEDY 1933). Nach postpuberaler Cbduktion jedoch ist immer ein Gewichtsanstieg zu verzeichnen, unabhängig davon, ob die Kastration vor oder nach Eintritt der Pubertät ausgeführt worden ist.

An Weibchen beobachtet allein HASHIMOTO (1941) einen im wesentlichen mit unseren Ergebnissen übereinstimmenden Wachstumsverlauf der Nebennieren:

Er kastriert Weibchen am 26. Lebenstag und tötet 4 1/2, 5, 6, 8, 10, 13 und 17 Wochen nach der Operation jeweils einige Tiere. Daraus ergibt sich folgender Kurvenverlauf: Zwischen der 5. und 10. Woche zeigen die kastrierten Weibchen ein kräftigeres Nebennierenwachstum als ihre unbehandelten Geschlechtsgenossinnen; bis zur 13. Woche stellt sich Gewichtsgleichheit her zwischen beiden Gruppen, nach diesem Zeitpunkt ist das Gewichtswachstum gegenüber dem Normalkollektiv sogar gehemmt.

Zahlreiche andere Untersucher berichten über nicht nennenswerte Gewichtsveränderungen der Nebennieren weiblicher Kastraten (FREUDENBERGER & HASHIMOTO 1937, HALL 1940, GOMPERTZ & MANDL 1958, MANDL 1962), oder es wird sogar eine Abnahme des Nebennierengewichtes von kastrierten gegenüber normalen Weibchen beobachtet (HATAI 1915, ANDERSEN & KENNEDY 1933, FREUDENBERGER & BILLETER 1935, FREUDENBERGER & HOWARD 1937, BILLETER 1937, BLUMENFELD 1939, KITAY 1963).

Für die Männchen beschreiben nach praepuberaler Kastration folgende Autoren eine progressive Transformation der Nebennierenrinde: HALL & KORENCHEVSKY (1937, 1938), HOUSSAY et al. (1951, 1953a, 1953b, 1954, 1955) und CARDEZA (1954) (siehe oben, neonatale Kastration).

Entsprechend einem gleichbleibenden Nebennierengewicht der Weibchen nach dem Eingriff findet HALL (1940) keine Veränderungen in der Zona fasciculata, jedoch eine Abnahme der Glomerulosa-Schichtdicke durch Atrophie der Einzelzelle. - BLUMENFELD (1939) findet nach praepuberaler Kastration und einer Beobachtungszeit von zwei Monaten eine Abnahme der Breite der Zona fasciculata, vorwiegend bedingt durch die Reduktion der Einzelzellgröße.

Werden praepuberal kastrierte Weibchen sechs Monate beobachtet, so zeigt sich nach BLUMENFELD eine Verschmälerung aller drei Zonen. - MAGGI & FANFANI (1957) und STIGLIANI et al. (1957) beobachten nach einem Zeitraum von 4 - 14 Monaten zwar einerseits das Auftreten des spongiocytären Zelltyps in der verbreiterten Zona fasciculata bei beiden Geschlechtern frühestens nach sieben Monaten, andererseits aber Tumorwachstum im Bereich der Organkapsel, teilweise aufgebaut aus dem spongiocytären Zelltyp (Kastrationszeitpunkt in beiden Arbeiten im Alter von einem Monat).

Ultrastrukturell spielt sich - nach Befunden von E. MÄUSLE - ein Großteil der Veränderungen in der sudanophoben Zone ab. Sie wird zurückgedrängt zu Gunsten der Zona fasciculata und enthält vermehrt Lipoide. Weiterhin ändert sich die Innenstruktur

der Mitochondrien dieser Zone vom gemischt tubulo-vesikulären Typ zum rein vesikulären Typ der für die Zona fasciculata charakteristischen Mitochondrien. Regressive Veränderungen dieser Organellen konnten an unseren Versuchstieren nicht nachgewiesen werden (MÄUSLE, persönliche Mitteilung).

Abweichend von diesen Resultaten findet SANFILIPPO (1967) an Tieren, die er im Alter von 2 1/2 Wochen kastriert und nach weiteren 4 Wochen obduziert , eine Umwandlung der Mitochondrien in Lipoidtropfen in der Zona fasciculata, eine Veränderung, die er als Ausdruck der Zellschädigung auffaßt.

3. Postpuberale Kastration (nach dem 40. Lebenstag)

Nach postpuberaler Kastration nimmt das Weibchen an Körpergewicht zu (HATAI 1915, SLONAKER 1930, HOLT et al. 1936, BLUMENFELD 1939, TANG 1941).

Die Angaben der Literatur zum Gewichtswachstum des Männchens nach postpuberaler Kastration differieren erheblich zwischen

a) verringertem Körperwachstum (KORENCHEVSKY 1930, TANG 1941),

b) im Verhältnis zur Norm gleichbleibender Gewichtsentwicklung - entsprechend unseren Ergebnissen - (HOLT et al. 1936) oder

c) vermehrtem Gewichtswachstum (HATAI 1915, SLONAKER 1930).

Auch nach postpuberaler Kastration nimmt bei den Männchen das Nebennierengewicht gegenüber Kontrollen zu (HATAI 1915, KORENCHEVSKY 1930, WINTER & EMERY 1936, HEIMAN 1944, GOMPERTZ & MANDL 1958); allein ANDERSEN & KENNEDY (1933) finden bis zu acht Wochen nach der Operation keine Nebennierengewichtsveränderungen gegenüber Kontrollen.

Bei den Weibchen hingegen berichten HATAI (1915), ANDERSEN & KENNEDY (1933), WINTER & EMERY (1936), BLUMENFELD (1939), WATERMAN (1939), GOMPERTZ & MANDL (1958) und MANDL (1962) übereinstimmend von einer Gewichtsabnahme der Nebennieren zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der postpuberalen Kastration.

Entsprechend der Nebennierengewichtszunahme nach postpuberaler Kastration können STÖCKER et al. (1966) bei Männchen autoradiographisch 14 Tage nach dem Eingriff eine Erhöhung sowohl der DNS- als auch der Mitoserate vorwiegend in der Zona glomerulosa nachweisen. Acht Wochen nach der Operation liegen die Werte bereits wieder unter denen von Normaltieren. - Nach länger ausgedehnter Beobachtungszeit (4 Monate nach dem Eingriff) findet HEIMAN (1944) eine adenomatöse Hyperplasie.

Die unterschiedliche Entwicklung des Nebennierengewichtes bei Kontrollen und nach praepuberaler Kastration findet ihre Erklärung in biochemischen Befunden:

In den endokrinen Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde - Gonaden greift regulierend die Leber ein durch Um- und Abbau der Steroidhormone (URQUHART et al. 1959, YATES et al. 1958, SCHRIEFERS 1969). Diesem Regelkreis untersteht die Aufrechterhaltung eines ziemlich konstanten Steroidhormonspiegels. Ein veränderter Plasmaspiegel wird, bei annähernd konstanter Metabolisierungsrate der Leber (URQUHART et al. 1959), durch das veränderte Zusammenspiel der Glieder des Regelkreises wieder auf sein ursprüngliches Niveau gebracht (s. Abb. 8).

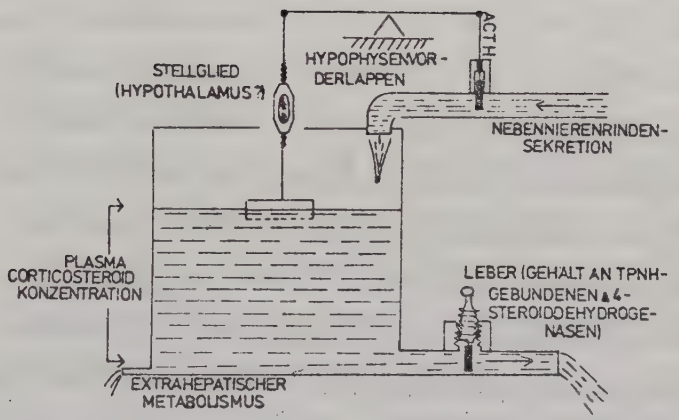

Abb. 8

Schema des Regelkreises Leber - Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde. Die Aktivität der Delta-4-Steroid-Dehydrogenase in der Leber bestimmt den Spiegel des Plasmacorticosterons. Seine Höhe wird von dem Hypothalamus registriert, der bei Abweichungen vom Normwert die Sekretionsrate der Nebennierenrinde korrigierend beeinflußt. (Aus URQUHART et al. 1959)

Die strukturellen Geschlechtsunterschiede der normalen Nebennierenrinde stellen das morphologische Äquivalent zu funktionellen geschlechtsspezifischen Differenzen des Steroidmetabolismus (DHOM et al. 1971) dar. So ist das gegenüber normalen Männchen erhöhte Nebennierengewicht unbehandelter Weibchen Folge der erhöhten Stimulation, die zu einer Vergrößerung der Einzelzelle, nicht aber, nach den Ergebnissen von PAPPRITZ et al. (1972), zur zahlenmäßigen Zellvermehrung führt. Es hat sich gezeigt, daß der Steroidstoffwechsel in der Leber abhängig ist von einer Induktion bzw. Repression steroidmetabolisierender Enzyme durch die Geschlechtshormone (KITAY et al. 1963, 1970, 1971, SCHRIEFERS 1969). Speziell die Delta-4-5-alpha-Dehydrogenase wird durch Östrogene induziert und durch Androgene reprimiert. Für die 20-Keto-Reduktase und die 3ß-Steroid-Dehydrogenase haben umgekehrt Androgene die Funktion von Enzyminduktoren. Die geschlechtsspezifische Differenz der Enzymaktivitäten in der Leber ist verantwortlich für geschlechtsspezifische Steroidmetaboliten und für die geschlechtsspezifischen Umsatzraten der Steroide. Dabei haben die Männchen eine doppelt so hohe Steroidhalbwertszeit für Corticosteron wie die Weibchen, aber ihre Halbwertszeit für Cortisol ist kürzer als bei Weibchen (YATES et al. 1958, TROOP 1959, KITAY et al. 1963, 1970, 1971, SCHRIEFERS 1969, COLBY & KITAY 1972). Im Gegensatz dazu haben Hamstermännchen eine höhere Delta-4-Steroid-Dehydrogenase-

Konzentration in der Leber und eine damit verbundene beschleunigte Halbwertszeit gegenüber den Weibchen (YATES et al. 1958).

Bei kastrierten Tieren dagegen fehlt offenbar die induzierende bzw. reprimierende Wirkung der Geschlechtshormone auf die obengenannten Enzyme. So findet sich z. B. ein gesteigerter Steroidumsatz über einen anderen Stoffwechselweg, für den eine erheblich vermehrte Aktivität der 5-alpha-Reduktase verantwortlich ist, und der sowohl kastrierte Männchen wie kastrierte Weibchen betrifft. Denn dieses Enzym wird durch Testosteron wie durch Östrogen in seiner Wirkung gehemmt (KITAY et al. 1970, 1971; COLBY & KITAY 1972). - YATES et al. (1958) fanden enge Relationen zwischen Nebennierengewicht und Aktivität der Steroidhormon-metabolisierenden Enzyme der Leber - insbesondere der Delta-4-3-Ketosteroid-Dehydrogenase. Nach praepuberaler Kastration nahm die Aktivität dieses Enzyms um das Vierfache zu, es kam nach zwei Monaten zu einer Gewichtsannäherung der Nebennieren männlicher und weiblicher Ratten, jedoch blieben die der Weibchen absolut schwerer.

Diese biochemischen Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer morphologischen und morphometrischen Untersuchungen. Die stärkere Gewichtszunahme der Nebennierenrinde bei kastrierten Tieren, die sogar das Nebennierengewicht normaler Weibchen übersteigt, stellt demnach den Ausdruck

eines erheblich gesteigerten Steroidmetabolismus dar. Kastrierte Tiere zeigen schon vor der Zeit, zu der unter physiologischen Verhältnissen die Pubertät eintritt, größere Nebennierenrinden-Zellen als normale Weibchen. Der strukturelle Geschlechtsdimorphismus der äußeren Fasciculata als Äquivalent des gegenüber Männchen vermehrten Steroidumsatzes bei Weibchen (DHOM et al. 1971, MÄUSLE 1971) verwischt sich dementsprechend zu einem Bild, das etwa dem normaler Weibchen gleichkommt.

Unter physiologischen Umständen ist, wie bereits erwähnt, die weibliche Nebennierenrinden-Zelle relativ hypertrophiert. Sie enthält größere Mitochondrien und feiner verteilte Lipoide (MÄUSLE & FRÖHLKE 1971). - Unter diesen Umständen reagiert sie empfindlicher auf Änderungen des ACTH-Spiegels als die des Männchens (KITAY et al. 1963, SKELTON & BERNARDIS 1966). Kommt es zu einer Stress-Situation, verbunden mit verstärkter ACTH-Sekretion, so reagiert auch die Nebennierenrinden-Zelle des kastrierten Weibchens empfindlicher, der Plasma-Corticosteron-Spiegel steigt bedeutend stärker an als der des kastrierten Männchens. Bei kastrierten Tieren beiderlei Geschlechts ohne Stress-Situation besteht dagegen keine Differenz des Plasma-Corticosteron-Spiegels (SKELTON & BERNARDIS 1966). Zu der unterschiedlichen Reaktion auf ACTH-Ausschüttung im Stress

kommt es jedoch erst nach der Zeit des Eintrittes der sexuellen Reifung, auch wenn diese selbst durch Gonadektomie verhindert wurde.

Eine Stimulation des Nebennieren-Wachstums durch Gonadotropine läßt sich ausschließen, da diese nur in Gegenwart der Testes adrenotrop wirken sollen (DINERSTEIN & LANMAN 1961).

Ergebnisse an weiteren Tierarten

Maus:

Nach praepuberaler Kastration sehen folgende Autoren eine Hyperplasie der Zona glomerulosa: WOOLLEY et al. (1943), FEKETE & LITTLE (1945), WOOLLEY & LITTLE (1945 a, b, c, d) an beiden Geschlechtern, FEKETE et al. (1941) und SMITH (1948) an Weibchen.

Nach einer längeren Beobachtungszeit (12 - 24 Monate) beschreiben außer FEKETE et al. (1941) und FEKETE & LITTLE (1945) alle oben erwähnten Autoren auch Tumoren der Nebennierenrinde.

Hingegen sehen ALTENBURGER (1924) an Männchen und DEANESLY (1928) an beiden Geschlechtern eine Nebennierenrindenverbreiterung durch die Hyperplasie der Zona reticularis.

Nach postpuberaler Kastration weist GARDNER (1941) ebenfalls Tumorwachstum bei Weibchen nach. Die Geschwülste sollen Geschlechtshormone produzieren.

Das Körpergewicht der Männchen soll trotz Kastration unverändert bleiben (ENGEL 1941).

Kaninchen:

SCHENK (1910) kann nach praepuberaler Kastration keine eindeutigen Veränderungen an der Nebennierenrinde des heranwachsenden Weibchens finden. - BRAUER (1930) berichtet von einer Hyperplasie der Zona fasciculata bei den Männchen, bei Weibchen hingegen über keine nennenswerten Veränderungen. - SAI (1936) beschreibt eine allgemeine Hypertrophie der männlichen Nebennierenrinde.

Nach MARRASSINI (1910) hält sich das Nebennierengewicht bei beiden Geschlechtern im Normbereich; im Gegensatz dazu registriert LIVINGSTON (1916) eine Zunahme des Organgewichtes unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes bei männlichen und weiblichen Tieren.

Das Körpergewicht der Weibchen nimmt nach der Operation ab, das der Männchen zu, ebenfalls unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes (LIVINGSTON 1916).

Auch nach postpuberaler Kastration sind die Angaben ähnlich abweichend voneinander: SCHENK (1910) weist eine Zunahme der Zona fasciculata bei Weibchen und eine Zunahme des Organgewichtes nach. - KOLDE (1913) bestätigt seine Befunde. - SAI (1939) erkennt bei Männchen auch nach postpuberaler Kastration eine Organvergrößerung mit auffallender fettiger Degeneration der Rinde. - MAQSOOD (1951) referiert ebenfalls bei Männchen eine Zunahme des Organgewichts.

Meerschweinchen:

Nach praepuberaler Kastration weist MOORE (1922) für beide Geschlechter eine Abnahme des Körpergewichtes, SUMULONG (1925) für Männchen dessen Zunahme nach.

MOORE (1922) findet bei beiden Geschlechtern, aber betonter bei Weibchen, eine Abnahme des Nebennierengewichtes.

SUMULONG (1925) an Männchen und ZALESKY (1936) an beiden Geschlechtern können keine Nebennierengewichtsveränderungen

bemerken. - SPIEGEL (1939) beschreibt eine deutliche Zunahme des Organgewichtes bei den Männchen. - PLANEL (1958) berichtet an männlichen Tieren als Kastrationsfolge eine vorübergehende Wachstumshemmung der Nebennieren, die von einer Hypertrophie gefolgt sei.

ZALESKY (1936) registriert histologisch bei den Männchen eine Verbreiterung der Zona reticularis und eine Vermehrung der Liposomen der Zona fasciculata. Bei weiblichen Tieren nimmt die Zona fasciculata an Breite zu, zeigt ebenfalls eine Vermehrung der Liposomen, während die Zona reticularis atrophiert. - SPIEGEL (1939) findet nach einer Beobachtungszeit von ca. zwei Jahren Adenome in den Nebennieren männlicher Tiere. Da die sekundären Geschlechtsmerkmale weiter entwickelt sind, postuliert der Autor eine Androgenproduktion der Rindengeschwulst. - Bei beiden Geschlechtern bemerkt PLANEL (1958) eine deutliche Zunahme der Zona glomerulosa, bei den Männchen eine leichte Zunahme der Zona reticularis. Da die makro- und mikroskopischen Veränderungen nach längerer Zeit zur Rückbildung tendieren, scheint - nach Ansicht des Autors - der Geschlechtsdimorphismus unabhängig von der Aktivität der Geschlechtshormone zu sein.

Nach postpuberaler Kastration findet MARRASSINI (1910) - ohne Angabe des Kastrationszeitpunktes - die Nebennieren beider Geschlechter schwerer gegenüber einer Kontrollgruppe, besonders ausgeprägt in den ersten Tagen nach dem Eingriff.

TACHEKI (1926) findet histologisch bei Männchen eine Dickenabnahme der Rinde gegenüber dem Mark und eine Verschmälerung der Zona reticularis im Verhältnis zur Rindenbreite. - Del ZOPPO (1939) registriert 50 Tage nach dem Eingriff eine Hyperplasie der gesamten Rinde; tötet er die Tiere 40 Tage später, so wachsen die Zellen der Zona glomerulosa invasiv zwischen die Zellbalken der Zona fasciculata. - PLANEL (1958) berichtet bei beiden Geschlechtern von einer Zunahme der Zona glomerulosa und einer vorübergehenden Verbreiterung der Zona reticularis bei den Männchen.

Hund:

THEODOSSIEF (1905) findet bei Hündinnen - Kastrationszeitpunkt und Beobachtungsdauer unbekannt - bei der Autopsie ein erhöhtes Nebennierengewicht. Histologisch verzeichnet er eine Zunahme der Zona glomerulosa und fasciculata als Folge des Eingriffes.

Haushuhn:

KAR (1947) beschreibt nach praepuberaler Kastration eine starke Vergrößerung des Organs bei Männchen.

Diese Gewichtszunahme beruht auf einer Hypertrophie der Einzelzelle aller drei Zonen, da Mitosen nicht nachzuweisen sind (KAR 1947). Vermehrter Lipoidgehalt in den Zellen aller Rindenbereiche läßt sich im Gefrierschnitt darstellen. Eine Vermehrung der Rindenhormone ist histochemisch nicht nachweisbar (KAR 1947).

Hamster:

Nach SWANSON (1967) ist die praepuberale Kastration bei den Weibchen ohne Einwirkung auf das Körpergesicht, wogegen die Männchen nach einem auf den Eingriff direkt folgenden Gewichtsverlust wachsen, bis sie das Gewicht der Weibchen erreicht haben (s. S. 1: Einleitung).

Bei Männchen nimmt das Nebennierengewicht nach KEYES (1949) ab, bei den Weibchen zu. - Für die Männchen berichtet SWANSON (1967) eine Abnahme des Organgewichtes bis zu dem der Weibchen.

Mikroskopisch differenziert KEYES (1949) nicht zwischen den Geschlechtern: Hypertrophie der Zona glomerulosa auf Kosten der Zona fasciculata.

Nach postpuberaler Kastration verhält sich, SWANSON (1967) zufolge, das Körpergewicht beider Geschlechter gleich wie nach praepuberal gelegenem Operationszeitpunkt. - WOOLLEY (1953) beschreibt als Folge der Gonadektomie bei Männchen wie Weibchen Nebennierenrinden-Tumoren; ihre Entstehung erklärt er durch Veränderungen des hormonalen Gleichgewichtes. Sie sollen selbst sexualhormonaktiv sein, ersichtlich an der stimulierten Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane.

PARKES (1945) gibt eine Literatur-Übersicht über die Beziehungen zwischen Gonaden und Nebennierenrinde bei den verschiedenen Tierspezies.

Zusammenfassung

An je 120 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurde am 2. Lebenstag eine Kastration ausgeführt. Im Laufe der ersten zwölf Wochen wurden die Veränderungen des Körpergewichtes, des absoluten und relativen Nebennierengewichtes, der Nebennierenrinden-Histologie und -Histometrie wöchentlich registriert. Wir verglichen diese Ergebnisse mit denjenigen von je 120 weiblichen und männlichen Kontrolltieren. Dabei ergaben sich folgende Befunde:

1. Das Körpergewicht nimmt nach der Pubertät bei den kastrierten Weibchen im Vergleich zu Kontrollen zu. Bei den Männchen ist jedoch keine Wachstumsbeeinflussung zu registrieren, am Ende unserer Versuchszeit sind die männlichen Kastraten und Kontrolltiere gleich schwer. Das stärkere Gewichtswachstum der Weibchen führt zu einer Angleichung beider Geschlechter.

2. Bei beiden Versuchstiergruppen nimmt das Nebennierengewicht nach Eintritt der Pubertät stärker zu als bei Kontrollen, besonders das der kastrierten Männchen, so daß sie am Ende der Versuchszeit schwerere Nebennieren haben als normale Weibchen.

3. Das relative Nebennierengewicht liegt bei den Kastraten zu allen Zeitpunkten höher als bei den Vergleichstieren. Auch hier kommt es zur Aufhebung des Geschlechtsunterschiedes.

4. Histologisch zeigen die Nebennieren beider Versuchstiergruppen in etwa das Bild der weiblichen Kontrollen, d. h. bei den kastrierten Männchen gleicht sich der Zelltypus der Zona fasciculata dem der Weibchen an: Kern und Cytoplasma nehmen an Umfang zu, der Zelleib erscheint spongiocytär.

5. Histometrisch findet sich eine Größenzunahme der Einzelzelle bei beiden Versuchstiergruppen, auffallender an den kastrierten Männchen als an den kastrierten Weibchen, so daß die Zellen beider Gruppen etwa gleich groß werden. Dadurch wird eine histologische Differenzierung zwischen den Geschlechtern unmöglich.

Die Ursache für die Aufhebung des Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde nach neonataler Kastration wird im veränderten Steroidmetabolismus der Leber nach Ausfall der Gonaden-Hormone gesehen.

RATTEN

Name des Autors	Kastration: post-natal	Kastration: prae-puberal	Kastration: post-puberal	Beobachtungszeitraum	Körpergewicht: prae-puberal	Körpergewicht: post-puberal	Nebennierengewicht: prae-puberal	Nebennierengewicht: post-puberal	Nebennieren Histologie
Andersen, D.H. & H.S.Kennedy (1933)		21.-22. L.T.	50.-85. L.T.	7-64 Tage			♂↗ ♀↘	♂ - ♀ ∼	+
Billeter, O.A. (1937)		24. L.T.	-	6-12 Monate	♀↗		♀↗ Pub. →		-
Blumenfeld, Ch. (1939)		21.-28. L.T.	3. Monat	2 - 5 Monate	♀↗		♀↘	♀↘	+
Cardeza, A.F. (1955)	+	+ (?)	+ (?)	189-730 Tage	-		-		Tumoren
Freudenberger, C.B. & O.A. Billeter (1935)		24.-29. L.T.	-	6 Monate	♀↗		♀↘		-
Freudenberger, C.B. & E.J. Hashimoto (1937)		26. L.T.	-	70. L.T.	♀↗		♀→↘ nach 184 Tagen		-

Tab. RATTEN: Fortsetzung

Freudenberger, C.B. & P.M. Howard (1937)		23.-29. L.T.		91.-96. L.T.	♀↗		♀↘		-
Gompertz, D. & A.M. Mandl (1958)		18. – L.T.	70. L.T.	35-90 Tage	-		♀– ♂↗	♀↘ ♂↗	-
Grunt, J.A. (1964)		25. L.T.			♂↘ ♀↗		-		-
Hall, K. (1940)		21.-25. L.T.		87.-105. L.T.	-		♂↗ ♀–		+
Hall, K. & V. Korenchevsky (1937)		-	-	-	-		♂↗		+
Hall, K. & V. Korenchevsky (1938)		21.-27. L.T.		21-59 Tage	-		♂↗		+
Hashimoto, E.J. (1941)		26. L.T.	-	4 1/2-22 Wochen	-		♀↗→↘		-

Tab. RATTEN: Fortsetzung

Hatai, S. (1915)		16. L.T.	232. L.T.	100-190 Tage	♂↗ ♀↗		♂↗ ♀↘	♂↗ ♀↘	-
Heiman, J. (1944)		-	18. Monat	4 Monate	-			♂↗	Tumoren
Holt, H., R.W. Keeton & B. Vennesland (1936)		33. L.T.	73. L.T.	-	♀↗ ♂–	♀↗ ♂–	-		-
Houssay, B.A., A.F. Cardeza, V.G. Foglia, A. B.Houssay & R. M. Pinto (1953 a)	+	+ (?)	+ (?)	~30 - 730 Tage	-		-		Tumoren
Houssay, B.A., A.F. Cardeza, A.B. Houssay & R.M. Pinto (1951)	+	+ (?)	+ (?)	~30-730 Tage	-		-		Tumoren
Houssay, B.A., A.B. Houssay, A.F. Cardeza, V.G. Foglia & R.M. Pinto (1953b)	+	+ (?)	+ (?)	~30-730 Tage	-		-		Tumoren

Tab. RATTEN: Fortsetzung

Houssay, B.A. (1954)	+	+ (?)	+ (?)	~30-730 Tage	-		-		Tumoren
Houssay, B.A., A.B. Houssay, A.F. Cardeza & R.M. Pinto (1955)	+	+ (?)	+ (?)	~30-730 Tage	-		-		Tumoren
Kitay, J. I. (1963)		30. L.T.		8 Wochen	♀↗ ♂↘		♀↘ ♂↗		-
Korenchevsky, V. (1930)		21. L.T.	360. L.T.	182 Tage	♂↘	♂↘	♂↗	♂↗	-
Maggi, L. & M. Fanfani (1957)		~1 Monat		7-14 Monate	-			♂↗ ♀↗	Tumoren
Mandl, A.M. (1962)		22. L.T.	49. L.T.	4-10 Wochen	-		♀—	♀↘	-
Moore, C.R. (1919)		23.-30. L.T.		-	♂— ♀↗		-		-

Tab. RATTEN: Fortsetzung

Rubinstein, H.S., A.R. Abarbanel & A.A. Kurland (1939)		22. L.T.		80. L.T.	♂↓		-		-
Sanfilippo, S. (1967)		~2 1/2 Wochen		~4 Wochen	-		-		+
Schriefers, H. (1969)		-	-	-	-		-		Histochemie
Slonaker, J.R. (1930)		21. L.T.	44. L.T.	-	♂↗ ♀↗		-		-
Stigliani, R., M. Fanfani & L. Maggi (1957)		4. L.W.	12. L.W.	4-14 Monate	-		-		Tumoren
Stöcker, E., K. Kabus & G. Dhom (1966)			~7. Woche	~4 Wochen	-		-		Histochemie
Stotsenburg, J.M. (1909)		14.-15. L.T.		-	♂—		-		-
Stotsenburg, J.M. (1913)		16.-29. L.T.		bis zum nat. Tod	♀↗		-		-

Tab. RATTEN: Fortsetzung

Tang, Y. Z. (1941)	+	1.L.T.- 2.L.W.	45. L.T.	10.L.W.	♂↓ ♀↑	♂↓ ♀↑	♂↑ ♀↓	♂↑ ♀↓	-
Urquhart, J., F.E. Yates & A.L.Herbst (1959)		-	-	-	-		-		Biochemie
van Wagenem, G. (1927)		-	-	-		♂↓	-		-
van Wagenem, G. (1928)		21.-22. L.T.		350.-450. L.T.	♂↓		-		-
Waterman, L. (1939)			7.-8. L.W.	1 Woche	-			♀↓	-
Winter, C.A. & F.E.Emery (1936)			~6.- 7.L.W.	3 Wochen	-			♂↑ ♀↓	-
Yates, F.E., A.L. Herbst & J. Urquhart (1963)		-	-	-	-		-		Biochemie

Name des Autors	Kastration: post-natal	Kastration: prae-puberal	Kastration: post-puberal	Beobachtungszeitraum	Körpergewicht: prae-puberal	Körpergewicht: post-puberal	Nebennierengewicht: prae-puberal	Nebennierengewicht: post-puberal	Nebennieren Histologie
Altenburger, H. (1924)		3. L.W.		3. Monat	-		-		Tumoren
Deanesly, R. (1928)		3.-5. L.W.	12. L.W.	2-10 Wochen	-		♂↗ ♀–	♂↗ ♀–	-
Engel, P. (1941)			(?) ~17g KG	2 Monate		♂–	-		-
Fekete, E. &. C. C. Little (1945)	+	2. L. T.		1-3 Monate	-		-		Tumoren
Fekete, E., G. W. Woolley & C. C. Little (1941)	+			3.-4. Monat	-		-		+
Gardner, W. U. (1941)			43.-65. L. T.	bis zum nat. Tod		♀↑		♀↑	Tumoren
Smith, F. W. (1948)		4. L. W.			-		-		+

Tab. MÄUSE: Fortsetzung

Woolley, G.W., E. Fekete & C. C. Little (1943)		-	-	-	-		-		Tumoren
Woolley, G.W. & C.C.Little (1945)	+	1.-3. L.T.		1.-12. Monat	-		-		Tumoren
Woolley, G.W. & C.C.Little (1945)	+	1.-3. L.T.		13.-24. Monat	-		-		Tumoren
Woolley, G.W. & C.C.Little (1945)	+	1.-3. L.T.		1.-12. Monat	-		-		Tumoren
Woolley, G.W. & C.C.Little (1945)	+	1.-3. L.T.		13.-24. Monat	-		-		Tumoren

KANINCHEN

Name des Autors	Kastration: post-natal	Kastration: prae-puberal	Kastration: post-puberal	Beobachtungszeitraum	Körpergewicht: prae-puberal	Körpergewicht: post-puberal	Nebennierengewicht: prae-puberal	Nebennierengewicht: post-puberal	Nebennieren Histologie
Brauer, M. (1930)		8.-	11.L.W. 4.Monat	(?)	-		♂↗ ♀–	♂↗ ♀–	-
Kolde, W. (1913)			3.-6. Monat	3 1/2 - 6 Monate	-			♀↗	+
Livingston, A.E. (1916)		wenige Wochen	∼1 Jahr	∼1 Jahr	♂↗ ♀↓	♂↗ ♀↓	♂↗ ♀↗	♂↗ ♀↗	-
Maqsood, M. (1951)		3. L.W.		24 Wochen	-		♂↗		-
Marrassini, A. (1910)		- (?)	- (?)	90 Tage	-		♂– ♀–		-
Sai, S. (1939)		- (?)	- (?)	3-12 Monate	-		♂↗	♂↗	+
Schenk, F. (1910)		3.L.W.	- 1 1/2 Jahre	1-5 Monate	-		♀↗	♀↗	+

MEERSCHWEINCHEN

Name des Autors	Kastration			Beobachtungszeitraum	Körpergewicht		Nebennierengewicht		Nebennieren Histologie
	postnatal	praepuberal	postpuberal		praepuberal	postpuberal	praepuberal	postpuberal	
Lefranc, G.(1964)		24-34 Tage vor ±		24-34 Tage	-		♂↗		-
Marrassini, A. (1910)		(?)	(?)	~1-24 Tage	-			♂↗↘ ♀↗↘	+
Moore, C.R. (1922)		15.-30. L.T.		360 Tage	♂↘ ♀↘		♂↘ ♀↘		-
Planel, H. (1958)		+ (?)	+ (?)	1-12 Monate	-		♂↘↗	♂↗ ♀↗↘	+
Spiegel, A. (1939)	+	1.-4. L.T.		2 1/2 - 4 Jahre	-		♂↗		Tumoren
Sumulong, M.D. (1925)		6. L.W.		~56 Wochen	♂↗		♂—		-
Tacheki, K. (1926)		>300 g - KG	<400 g	2-3 Monate	-		-		+
Zalesky, M. (1936)		3.-4. L.W.		18 Monate	-		-		+
del Zoppo, R. (1939)			6. Monat	50, 90 Tage	-			♂↗	+

HUNDE

Name des Autors	Kastration: post-natal	Kastration: prae-puberal	Kastration: post-puberal	Beobachtungszeitraum	Körpergewicht: prae-puberal	Körpergewicht: post-puberal	Nebennierengewicht: prae-puberal	Nebennierengewicht: post-puberal	Nebennieren Histologie
Theodosieff, N.E. (1905)		(?)	(?)	(?)	-			♀↗	-

HAUSHUHN

Kar, A.B. (1947)			44. L.T.	(?)	-			♀↗	-

HAMSTER

Keyes, P.H. (1949)		22.-38. L.T.		(?)	-		♂↘ ♀↗		+
Swanson, H.H. (1967)		17. L.T.	13.-15. L.W.	28.-40. L.W.	♂↗ ♀–	♂↗ ♀–	♂↘ ♀↗	♂↘ ♀↗	-
Woolley, G.W. (1953)		(?)	(?)	(?)	-		-		Tumoren

LITERATURVERZEICHNIS

ALTENBURGER, H.: Kastration und Nebennieren. Pflüger's Arch. f. ges. Physiol. 202, 668 - 669 (1924)

ANDERSEN, D.H. and KENNEDY, H.S.: The effect of gonadectomy on the adrenal, thyroid, and pituitary glands. J. Physiol. 79, 1 - 29 (1933)

BILLETER, O.A.: The effect of spaying and theelin injections on body growth and organ weights of the Albino rat. Am. J. Anat. 60, 367 - 395 (1937)

BLUMENFELD, CH.M.: The effect of ovariectomy on the adrenal glands of the Albino rat. Endocrinology 24, 723 - 738 (1939)

BRAUER, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf Nebenniere und Hypophyse beim Kaninchen. Diss. Halle Akad. Verlagsanstalt Leipzig, 1928. Aus: Zeitschr. mikros.-anat. Forsch. 16, 101 - 140 (1929)

CARDEZA, A.F.: Istologia de los tumores suprarrenales en los animales castrados. Rev. Soc. Argent. Biol. 30, 200 - 209 (1954)

COLBY, H.D. and KITAY, J.I.: Sex and substrate effects on hepatic corticosteroid metabolism in the rat. Endocrinology 90, 473 - 478 (1972)

DEANESLY, R.: Adrenal cortex in mouse. Proc. Roy. Soc. 103, 523 - 546 (1928)

DHOM, G., v. SEEBACH, H.B. and STEPHAN, G.: Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforsch. 116, 119 - 135 (1971)

DINERSTEIN, J. and LANMAN, J. T.: Lack of a direct adrenotropic action of chorionic gonadotropin on the rat adrenal. Endocrinology 68, 164 - 165 (1961)

ENGEL, P.: Body and muscle growth in normal and castrated mice. Endocrinology 29, 852 - 853 (1941)

FEKETE, E. and LITTLE, C. C.: Histological study of adrenal cortical tumors in gonadectomized mice of the ce-strain. Cancer Res. 5, 220 - 226 (1945)

FEKETE, E. WOOLLEY, G.W. and LITTLE, C.C.: Histological changes following ovariectomy in mice. J. Exper. Med. 74, 1 - 8 (1941)

DIXON, W.J. and MOOD, A.M.: The statistical sign. test. J. Am. Statist. Ass. 41, 557 - 566 (1946)

FREUDENBERGER, C.B. and BILLETER, O.A.: The effect of spaying on body growth and the organ weights of the Albino rat. Endocrinology 19, 347 - 355 (1935)

FREUDENBERGER, C.B. and HASHIMOTO, E.I.: A summary of data for the effects of ovariectomy on body growth and organ weights of the young Albino rat. Am. J. Anat. 62, 93 - 119 (1937)

FREUDENBERGER, C.B. and HOWARD, P.M.: Effects of ovariectomy on body growth and organ weights of the young Albino rat. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 36, 144 - 148 (1937)

GARDNER, W.U.: Estrogenic effects of adrenal tumors of ovariectomized mice. Cancer Res. 1, 632 - 637 (1941)

GOMPERTZ, D. and MANDL, A.M.: The effect of prepubertal gonadectomy on the adrenal glands. J. Endocr. 17, 114 - 120 (1958)

GRUNT, J.A.: Effects of adrenalectomy and gonadectomy on growth and development in the rat. Endocrinology 75, 446 - 451 (1964)

HALL, K.: Changes in the adrenals of gonadectomized male and female rats produced by prolonged injections of sex hormones. J. Path. & Bact. 51, 75 - 82 (1940)

HALL, K. and KORENCHEVSKY, V.: Histological changes produced by castration and by sex hormones in the adrenals of normal and of castrated male rats. Nature 140, 318 (1937)

HALL, K. and KORENCHEVSKY, V.: Effects of castration and of sexual hormones on the adrenals of male rats. J. Physiol. 91, 365 - 374 (1938)

HASHIMOTO, E.I.: The effect of the duration of the postoperative interval on the quantitative changes in adrenal glands of ovariectomized Albino rats. Anat. Rec. 81, 205 - 213 (1941)

HATAI, S.: The growth of organs in the Albino Rat as affected by gonadectomy. J. Exper. Zool. 18, 1 - 68 (1915)

HEIMAN, J.: Spontaneous tumors of the adrenal cortex in a castrated male rat. Cancer Res. 4, 430 - 432 (1944)

HOLT, H., KEETON, R.W. and VENNESLAND, B.: The effect of gonadectomy on body structure and body weight in Albino rats. Am. J. Physiol. 114, 515 - 525 (1936)

Houssay, B.A.: Tumores suprarrenales con acción estrogénica en los animales castrados. Congres Internat. Gyn. Ostet., Geneve, 31 - 41 (1954)

HOUSSAY, B.A., CARDEZA, A.F., FOGLIA, V.G., HOUSSAY, A.B. and PINTO, R.M.: Evolucion anatomica y funcional de los tumores suprarrenales de las ratas castradas. Rev. Soc. Argent. Biol. 29, 170 - 179 (1953 a)

HOUSSAY, B.A., CARDEZA, A.F., HOUSSAY, A.B. and PINTO, R.M.: Fenomenos estrogenicos y tumores suprarrenales en ratas castradas. Rev. Soc. Argent. Biol. 27, 315 - 323 (1951)

HOUSSAY, B.A., HOUSSAY, A.B., CARDEZA, A.F., FOGLIA, V.G. and PINTO, R.M.: Adrenal tumors in gonadectomized rats. Acta Physiol. Lat. Amer. 3, 125 - 130 (1953 b)

HOUSSAY, B.A., HOUSSAY, A.B., CARDEZA, A.F. and PINTO, R.M.: Tumeurs surrénales oestrogéniques et tumeurs hypophysaires chez les animaux castrés. Schweiz. Med. Wschr. 85/13, 291 - 296 (1955)

KAR, A.B.: The adrenal cortex testicular relations in the fowl: the effect of castration and replacement therapy on the adrenal cortex. Anat. Rec. 99, 177 - 197 (1947)

KEYES, P.H.: Adreno-cortical changes in Syrian hamsters following gonadectomy. Endocrinology 44, 274 - 277 (1949)

KITAY, J.I.: Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. Endocrinology 73, 253 - 260 (1963)

KITAY, J.I., COYNE, M.D. and SWYGERT, N.H.: Influence of gonadectomy and replacement with estradiol or testosterone on formation of 5 Alpha-reduced metabolites of corticosterone by the adrenal gland of the rat. Endocrinology 87, 1257 - 1265 (1970)

KITAY, J.I., COYNE, M.D., SWYGERT, N.H. and GAINES, K.E.: Effects of gonadal hormones and ACTH on the nature and rates of secretion of adreno-cortical steroids by the rat. Endocrinology 89, 565 - 570 (1971)

KOLDE, W.: Veränderungen der Nebenniere bei Schwangerschaft und nach Kastration. Archiv f. Gynäk. 99, 272 - 283 (1913)

KORENCHEVSKY, V.: The influence of cryptorchidism and of castration on body weight, fat deposition, the sexual and endocrine organs of male rats. J. Path. & Bact. 33, 607 - 636 (1930)

LIVINGSTON, A.E.: The effect of castration on the weight of the pituitary body and other glands of internal secretion in the rabbit. Am. J. Physiol. 40, 153 - 185 (1916)

MÄUSLE, E.: Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforsch. 116, 136 - 150 (1971)

MÄUSLE, E. und FRÖHLKE, M.: Geschlechtsabhängige Größenunterschiede der Mitochondrien in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde der Ratte. Experientia 27, 700 - 701 (1971)

MAGGI, L. and FANFANI, M.: Istobiologia della Ghiandola surrenale dopo gonadectomia nel ratto. Archivo `Paolo de Vecchi´ per l´anatomia patologica e la medicina clinica 25/3, 1003 - 1028 (1957)

MANDL, A.M.: The effect of pre- and postpubertal ovariectomy on the adrenal glands and the pituitary. Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. 65, 355 - 365 (1962)

MAQSOOD, M.: Effects of the thyroid, castration and season on adrenals in the male rabbits. Nature 167, 323 (1951)

MARRASSINI, A.: Sur les modifications que la castration peut déterminer dans les organes glandulaires de quelques animaux et specialement sur celles que l´on rencontre dans l´hypophyse. Arch. Ital. Biol. 53, 419 - 431 (1910)

MOORE, C.R.: On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics: II Growth of gonadectomized male and female rats. J. Exper. Zool. 28, 459 - 467 (1919)

MOORE, C.R.: On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics: V The effects of gonadectomy in the Guinea pig, on growth, bone lengths and weight of organs of internal secretion.
Biol. Bull. 43, 285 - 312 (1922)

PAPPRITZ, G. and TRIEB, G.: Autoradiographische Untersuchungen zum Wachstum der Nebennierenrinde der Ratte.
Z. Zellforsch. 126, 421 - 430 (1972)

PARKES, A.S.: The adrenal-gonadal relationship.
Physiol. Rev. 25, 203 - 254 (1945)

PLANEL, H.: Etudes sur les corrélations génito-surrénaliennes: action des hormones génitales sur le cortex surrénal.
Arch. Anat. 41, 115 - 281 (1958)

RUBINSTEIN, H.S., ABARBANEL, A.R. and KURLAND, A.A.: The effect of castration on body weight and length of the male Albino rat.
Endocrinology 25, 397 - 400 (1939)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

SAI, S.: Changes in endocrine glands of male rabbits following castration before puberty.
J. Chosen M.A. (Abstet. Sect.) 29, 9 - 10 (1939)

SANFILIPPO, S.: Relievi ultrastructurali nelle cellule della corteccia surrenale di ratto dopo gonadectomia.
Chir. Path. Sper. 15, 700 - 720 (1967)

SCHENK, F.: Über die Veränderungen der Nebennieren nach Kastration.
Beitr. Klin. Chir. 67, 316 - 327 (1910)

SCHRIEFERS, H.: Regulationen des Steroidhormonstoffwechsels in der Leber.
In: Leber, Endocrinium & Wasserhaushalt, pp 34 - 46 (1969).
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

SCHRIEFERS, H., HOFF, H.G., GHRAF, R. and OCKENFELS, H.: Geschlechts- und altersabhängige Entwicklung des Aktivitätsmusters von Enzymen des Steroidhormon-Stoffwechsels in der Rattenleber nach neonatalem Eingriff in die sexuelle Differenzierung. Acta Endocr. 69, 789 - 800 (1972)

SKELTON, F.R. and BERNARDIS, L.L.: Effect of age, sex, hypophysectomy and gonadectomy on plasma corticosterone levels and adrenal weights following the administration of ACTH and stress. Experientia 22, 551 (1966)

SLONAKER, J.R.: The effect of the excision of different sexual organs on the development, growth and longevity of the Albino rat. Am. J. Physiol. 93, 307 - 317 (1930)

SMITH, F.W.: The relationship of the inherited hormonal influence to the production of adrenal cortical tumors by castration. Cancer Res. 8, 641 - 651 (1948)

SPIEGEL, A.: Auftreten von Adenomen der Nebennierenrinde mit vermännlichender Wirkung bei frühkastrierten Meerschweinchenmännchen. Klin. Wschr. 18, 1068 - 1069 (1939)

STIGLIANI, R., FANFANI, M. and MAGGI, L.: Sulla formazione e la istogenesi dei cosidetti adenomi cortico-surrenalici dopo castrazione nell ratto. Archivio "Paolo de Vecchi" per l'Anatomia Patologica e la Medicina Clinica 25/3, 1029 - 1059 (1957)

STÖCKER, E., KABUS, K. and DHOM, G.: Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in der Nebenniere kastrierter und thyreoidektomierter Ratten. Z. Zellforsch. 72, 1 - 11 (1966)

STOTSENBURG, J.M.: On the growth of the Albino rat (Mus Norvegicus var. Albus) after castration. Anat. Rec. 3, 233 - 244 (1909)

STOTSENBURG, J.M.: The effect of spaying and semispaying young Albino rats (Mus Norvegicus Albinus) on the growth in body weight and body length.
Anat. Rec. 7, 183 - 194 (1913)

SUMULONG, M.D.: Effects of castration on immature Guinea pigs.
Philippine J. Sc. 27, 325 - 347 (1925)

SWANSON, H.H.: Effects of pre- and postpubertal gonadectomy on sex differences in growth, adrenal and pituitary weights of hamsters.
J. Endocr. 39, 555 - 564 (1967)

TACHEKI, K.: Das morphologische Verhalten der Nebennierenrinde nach Kastration, künstlichem Kryptorchismus und Implantation heterologer Keimdrüsen beim Meerschweinchen.
Z. Konstitutionslehre 12, 247 - 269 (1926)

TANG, Y.Z.: Sex difference in growth in gonadectomised Albino rats.
Anat. Rec. 80, 13 - 32 (1941)

THEODOSSIEFF, N.E.: Die Hypertrophie der Nebennieren nach Entfernung des Eierstockes.
Russky Wratsch 5, 135 (1905)

TROOP, R.C.: Influence of gonadal hormones on the metabolism of cortisone.
Endocrinology 64, 671 - 675 (1959)

URQUHART, J., YATES, F.E. and HERBST, A.L.: Hepatic regulation of adrenal cortical function.
Endocrinology 64, 816 - 830 (1959)

van WAGENEM, G.: The weight and dimensional effects of anterior hypophyseal extract on the gonadectomized male rat.
Anat. Rec. 35, 51 (1927)

van WAGENEM, G.: Some effects of early castration on the growth of the male rat.
Am. J. Physiol. 84, 461 - 467 (1928)

WATERMAN, L.: On the influence of castration on adrenal weight in female rats.
Acta brev. neerl. Physiol. 9, 263 (1939)

WINTER, C.A. and EMERY, F.E.: Compensatory adrenal hypertrophy in the rat as influenced by sex, castration, time and thyroidectomy. Anat. Rec. 66, 401 - 409 (1936)

WOOLLEY, G.W.: Evidence, that adrenal cortical tumors in aged, gonadectomized hamsters produce sex-like hormones. Anat. Rec. 115, 381 - 382 (1953)

WOOLLEY, G.W., FEKETE, E. and LITTLE, C.C.: Gonadectomy and adrenal neoplasms. Science 97, 291 (1943)

WOOLLEY, G.W. and LITTLE, C.C.: The incidence of adrenal cortical carcinoma in gonadectomized female mice of the extreme dilution strain. Cancer Res. 5, 193 - 202 (1945)

WOOLLEY, G.W. and LITTLE, C.C.: The incidence of adrenal cortical carcinoma in gonadectomized female mice of the extreme dilution strain. Cancer Res. 5, 321 - 327 (1945)

WOOLLEY, G.W. and LITTLE, C.C.: The incidence of adrenal cortical carcinoma in gonadectomized male mice of the extreme dilution strain. Cancer Res. 5, 211 - 219 (1945)

WOOLLEY, G.W. and LITTLE, C.C.: The incidence of adrenal cortical carcinoma in male mice of the extreme dilution strain over one year of age. Cancer Res. 5, 506 - 509 (1945)

YATES, F.E., HERBST, A.L. and URQUHART, J.: Sex difference in rate of ring-A reduction of delta 4-3-ketosteroids in vitro by rat liver. Endocrinology 63, 887 - 902 (1958)

ZALESKY, M.: Effects of prepuberal gonadectomy on the adrenal gland of the Guinea pig. Anat. Rec. 65, 467 - 483 (1936)

del ZOPPO, R.: Influenza dell'Ectomia testicolare sulle ghiandole endocrine e sugli organi emopoietici nell'animale adulto. Folia Med. 25, 87 - 96 (1939)

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die stete Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung bei der Ausführung bin ich Herrn Prof. Dr. med. G. Dhom zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Ich, Gunhild Kreibig, Tochter des Prof. Dr. med. Wilhelm Kreibig und seiner Ehefrau Christa, geb. v. Hofe, geboren am 26. V. 1944 in Wien, kam 1950 in die Volksschule in Gelnhausen / Hessen, wo ich auch ab Ostern 1954 das Grimmelshausen-Gymnasium besuchte, dann von November 1955 das Realgymnasium in Homburg / Saar. Dort machte ich Ostern 1964 das Abitur. Im Mai 1964 begann ich an der Universität des Saarlandes das Studium der Medizin, legte im März 1965 das Vorphysikum, im Juli 1967 das Physikum an derselben Universität ab. Das Wintersemester 1967/68 verbrachte ich in Berlin, das folgende Semester in Wien. Am 13. 7. 1970 legte ich an der Universität des Saarlandes das Staatsexamen ab. Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg / Saar vom 1. 10. 1970 - 31. 3. 1971, an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Pirball in Travemünde vom 1. 4. - 31. 7. 1971, an dem DRK-Krankenhaus Mariendorf (Innere Medizin) in Berlin vom 1. 8. - 31. 12. 1971. Vom 1. 1. 1972 - 31. 1. 1972 arbeitete ich an demselben Krankenhaus als Assistenzärztin.

Vom 1. 2. - 31. 8. 1972 arbeitete ich im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes.

Approbiert bin ich seit dem 7. III. des Jahres. Nun bin ich seit dem 1. 9. 1972 an der Fachklinik für Kinder und Jugendliche in Wangen / Allgäu für ein Jahr angestellt.